

VERGLEICHENDE HISTOMETRISCHE
UND HISTOAUTORADIOGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN
AN ORALEN LEUKOPLAKIEN

von

Eduard Lamprecht

aus

Nürnberg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

VERGLEICHENDE HISTOMETRISCHE UND HISTOAUTHORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN AN ORALEN LEUKOPLAKIEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Eduard Lamprecht

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.1980

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	S. 3
-----------------	------

EINLEITUNG:

Definition und Einteilung oraler Leukoplakien	S. 4
Literaturübersicht	S. 11
Fragestellung	S. 36

HAUPTTEIL:

Material und Methodik	S. 37
Ergebnisse	S. 44
Diskussion	S. 68

Literaturverzeichnis	S. 72
----------------------	-------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0097

1. ZUSAMMENFASSUNG

An 15 Stanzbiopsien aus der menschlichen Wangenschleimhaut wurden vergleichende histometrische Untersuchungen zur Bestimmung des histologischen Profils ausgeführt. Zur Untersuchung gelangten jeweils 4 Biopsien einer normalen und einer als präkanzerös diagnostizierten Gruppe; 7 Biopsien (davon 5 Lichen planus Präp.) waren als atrophische Leukoplakieform diagnostiziert. Die histologischen Profile, ausgewertet an jeweils 10 Serienschnitten mit einer Gesamtfläche von ca. 3 mm^2 pro untersuchtem Exzidat, wurden mit den an den gleichen Präparaten autoradiographisch bestimmten proliferationskinetischen Parametern korreliert. Weiterhin wurden an 14 Präparaten im Rahmen einer Item-Analyse je 51 Faktoren zur Erstellung eines qualitativen histologischen Profils untersucht.

Bei der atrophischen Leukoplakiegruppe korrespondierte die absolute Abnahme aller Zellen pro Oberflächeneinheitlänge mit einer Abnahme der globalen Markierungsindices pro Oberflächeneinheitlänge, diese morphodynamische Verknüpfung wurde als Ausdruck der durch die Verhornungsstörung im Rahmen eines negativen Feedback-Systems vermehrt abgegebenen Mitosehemmstoffs interpretiert. Die Verkleinerung der Zellgröße und/oder des Interzellulärraums in Kombination mit der Verlagerung der mitotischen Aktivität in die basale Zellschicht gelten als Kennzeichen einer atrophisch-hyperorthokeratotischen Differenzierungsstörung.

Die parakeratotisch verhornten Präkanzerosen stellten sich als nicht einheitliche Gruppe mit großer Streubreite aller Ergebnisse dar. Auffällig sind eine Erhöhung der Basalzellichte und des Basalzellmarkierungsindex; die beiden Ergebnisse sind jedoch nicht analog des negativen Chalon-Feedback-Regelmechanismus interpretierbar.

Bei einem Präparat (Nr.12) fanden sich entsprechende Erhöhungen der globalen Markierungsrate und der absoluten Zelldichte bei ausgeprägten Präkanzerosemerkmalen in der Item-Analyse.

2. EINLEITUNG: DEFINITION UND EINTEILUNG ORALER LEUKOPLAKIEN

2.1 Definition:

Der Ausschuß für Orale Präkanzerosen der WHO beschreibt nach PINDBORG et al. (46,48) die Leukoplakie als weißen, nicht abwischbaren, keiner definierten Krankheit zuzuordnenden Schleimhautbezirk. Klinisch reicht das Erscheinungsbild einer Leukoplakia oris von einer Effloreszenz von opaliner, kaum erhabener hauchdünner Trübung bis zu soliden Plaques mit aufgeworfener Oberfläche (v. TEMPEL, 64). GREITHER (21) beschreibt das Leitsymptom der Leukoplakie als einen weißlichen, fest haftenden Belag, eine mehr oder minder starke, umschriebene oder auch ausgedehnte keratotische Verdickung der Mundschleimhaut ohne Rückbildungstendenz.

Seit der Einführung durch SCHWIMMER (1877) ist es nicht gelungen, den Begriff Leukoplakie als pathologische Entität zu definieren; die rein symptomatisch-deskriptive Ausschlußdefinition der WHO ohne histologische Konnotation präjudiziert weder Ätiologie noch Prognose.

2.2 Klassifikation oraler Leukoplakien nach nosologischen, klinischen und histologischen Merkmalen

2.2.1 Nosologische Einteilung:

SCHUERMANN; GREITHER und HORNSTEIN (55) treffen folgende Einteilung:

1. Idiopathische Leukoplakien (als keratotischer Zustand) mit geringen oder fehlenden Krankheitswert und benigner Prognose

z.B. Exfoliatio areata linguae, Lingua pilosa nigra
(et alba), Keratotische Naevi

2. Symptomatische Leukoplakien

gelten als fakultative Präkanzerosen

a) nicht autochthon als Symptom einer übergeordneten Krankheit

z.B. Lichen ruber, Psoriasis pustulosa,
Morbus Darier

b) als traumatisch-irritative Reaktion auf mechanische, chemische oder thermische Noxen

z.B. Prothesenleukoplakie, Raucherleukokeratose

3. Präkanzeröse Leukoplakien

gelten als obligates Vorstadium von manifesten Schleimhautkarzinomen

z.B. Morbus Bowen, Erythroplasie, Dyskeratosis congenita

HORNSTEIN (24) unterscheidet 4 Hauptgruppen von Leukoplakien:

1. Erbliche Leukoplakien
2. Endogen irritative Leukoplakien
3. Exogen irritative Leukoplakien
4. Präkanzeröse Leukoplakien

In einem nosologisch/ätiologisch orientierten Klassifikationsschema werden die im Sinn der WHO als autochthon geltenden 3) Exogen irritativen und 4) Präkanzerösen Leukoplakien als Leukoplakien im engeren Sinn (l.i.e.S.) bezeichnet; die 1) Hereditären und 2) Endogen irritativen Leukoplakien - als nosogen-symptomatische Formen - zu den Leukoplakien im weiteren Sinn gerechnet. Dabei kann man die ersten drei Gruppen als primär benigne Leukoplakien bezeichnen, wobei diese Gruppen ätiologisch und prognostisch völlig uneinheitlich sind. Der Übergang von einem klinisch und histologisch benignen Stadium in eine prämaligne Läsion der vierten Hauptgruppe erfolgt kontinu-

terlich, nur bei wenigen Fällen entsteht die Präkanzerose nach HOLLSTADT (1961).

GREITHER (21) führt folgende Gruppen an, bei denen Leukoplakien im eigentlichen oder auch nicht eigentlichen Sinn vorkommen:

1. Idiopathische Leukoplakien:

Die idiopathischen Leukoplakien als keratotischer Zustand imponieren als länger bestehende, mehr oder minder stark verhornte Plaques an anatomisch prädisponierten Stellen, sie sind eine mögliche Reaktion auf einen chronisch einwirkenden irritativ-traumatischen Reiz, z.B. im Rachenraum. Umschriebene weißliche Areale mit verschieden stark ausgeprägten Keratinisierungsgrad liegen in der normalen Variationsbreite der oralen Mucosa, sie haben keinen ausgesprochenen Krankheitswert und werden in den meisten Fällen keiner Behandlung zugeführt.

2. Traumatisch-irritative Leukoplakien:

Eine solche Leukoplakie ist eine Reaktionsform auf über einen längeren Zeitraum einwirkende mechanische, thermische und chemische Noxen ohne anatomische Prädisposition der Mundschleimhaut.

3. Symptomatische Leukoplakien:

Diese Leukoplakiegruppe tritt als Symptom einer übergeordneten Dermatose grundsätzlich mit der gleichen, die übergeordnete Krankheit charakterisierende Grundeffloreszenz in Erscheinung. Als Beispiele werden die Psoriasis, die nur beim Vorliegen der pustulösen Form Mundschleimhauterscheinungen verursacht, und der Lichen ruber planus angeführt, bei dem im Bereich der Mundschleimhaut mehr die Hyperkeratose als die erythematöse Papel in Erscheinung tritt.

4. Präkanzeröse Leukoplakien

Von GREITHER als Leukoplakien im engsten Sinn und als eigentliche, wichtigste Leukoplakieform bezeichnet, ist

die präkanzeröse Leukoplakie weder als Symptom einer anderen Krankheit zuzuordnen noch auf einen ausschließlich irritativ-traumatischen oder sonstwie bedingten Reiz als Auslösefaktor zurückzuführen. Eine zuverlässige Diagnosestellung im prämaligen Stadium ist nur durch den histologischen Nachweis atypischer Zellformen möglich.

2.2.2 Klinisch-morphologische Einteilung:

Lokalisation, Ausdehnung, Farbtönung, Oberflächenrelief und Konsistenz machen das klinische Erscheinungsbild einer oralen Leukoplakie sehr variabel.

HOBEEK (23) unterscheidet zwischen einer diffus-planen Leukoplakie ohne infiltratives Wachstum unter dem diagnostischen Leitsystem eines umschriebenen, nicht abwischenbaren Schleimhautfleckens und der verrukösen Leukoplakie mit prominent-papillomatösem, nicht infiltrativem Wachstum. Die Leukoplakia verrucosa mit den Kennzeichen infiltrativer Entzündungsreaktion, Erosion oder oberflächlicher Ulzeration entsteht aus der als Initialstadium angesehenen Leukoplakia plana.

KLEIN-SZANTO et al.(27) teilen die Leukoplakien in

- 1) homogene - synonym mit der Leukoplakia simplex - ,
- 2) verruköse und 3) erosive - synonym mit der gefleckten Leukoplakie - Leukoplakieformen ein.

Die unter 1) und 2) genannten Gruppen stimmen mit der von HOBEEK angeführten Einteilung überein; die von PIND-BORG et al.(47,48) als dritte klinische Erscheinungsform definierte gefleckte Leukoplakie (speckled leukoplakia) stellt sich makroskopisch als feinhöckrige Wucherung mit unregelmäßigen, weißen Flecken auf gerötetem oder erosivem Grund dar, wobei die weiß gefärbten Stellen Areale mit verdickter Hornschicht anzeigen.

SUGAR/BANOCZY (62,63) beschreiben in ihrer Einleitung 1) die Leukoplakia simplex als keratotischen Schleimhautbezirk mit gefalteter, etwas verdickter Oberfläche mit gelegentlich beobachtbaren mosaikartig verteilten weißen Flecken, 2) die Leukoplakia verrucosa als umschriebenes, sich über die Epitheloberfläche abhebendes, mit Infiltrationen durchsetztes Schleimhautareal und 3) die Leukoplakia erosiva als ein mit Fissuren oder Exulzerationen bedecktes Gebiet.

Das klinisch-makroskopische Erscheinungsbild läßt mit Ausnahme der mit hohem Entartungsrisiko verknüpften gefleckten Leukoplakie keine verlässliche Prognose bzw. Diagnose zu; eine histologische Klassifizierung ist unerlässlich (1,13).

2.2.3 Histologische Einteilung:

In der histopathologischen Klassifizierung oraler Leukoplakien nach KOLLAR (28) wird die Reifungsstörung oraler Epithelien in sechs Phasen beschrieben:

1. Hyperplasie

Akanthose des Stratum spinosum, regelmäßige Epithelschichtung ohne Oberflächenverhornung

2. Hyperkeratose

Durch Hyperkeratose und Ausbildung eines Stratum granulosum gekennzeichnet, mäßige Epitheldicke ohne Entzündungsreaktion

3. Hyperkeratose und Entzündung

Hyperkeratose, Akanthose und Rundzellinfiltration in der Lamina propria bei regulärer, intakter Basalzellschicht

4. Hyperkeratose, Dyskeratose und Entzündung

Veränderte Epithelschichtung mit Nivellierung der Papillen bei noch intakter Basalmembran, Auftreten

einzelner verhornender Zellen im unteren Drittel des Stratum spinosum

5. Intraepitheliales Karzinom

Hyperkeratose mit extremer Dyskeratose, Anzeichen einer Auflösung der Basalmembran, im Übergang zum

6. Epidermoidalen Karzinom

zusätzlich mit Bildung von Hornperlen und starker Entzündungsreaktion

Auf SPIESSL und METZ (60) geht folgende, nach FASSKE et al. (18) modifizierte Einteilung zurück. Sie unterscheiden:

- Gruppe 1: Leukoplakien, bedingt durch einfache, umschriebene Epithelhyperplasie ohne Oberflächenverhornung
- Gruppe 2: Leukoplakien als Folge echter Hyper- oder Parakeratose
- Gruppe 3: Leukoplakien, verursacht durch eine Kombination von Hyperplasie und Hyperkeratose
- Gruppe 4: Leukoplakien mit gestörter Histoarchitektur, gekennzeichnet durch Atrophie oder Hyperplasie, Hyper- oder Parakeratose, Zell- und Kernatypien, erhöhter Mitosezahl und Entzündung in der Submucosa mit intakter Basalmembran

DUROCHER et al. (14) stellen der obigen Einteilung das Leuködem, charakterisiert als blasige, weißliche Durchtränkung des Epithelverbands mit Erweiterung des Intrazellularraums als eigene Gruppe voraus.

BANOCZY (5) korreliert die klinischen Erscheinungsformen der Leukoplakie mit entsprechenden Histologie-Typen. Die histologische Struktur der Leukoplakia simplex wird durch Hyperorthokeratose, die Ausbildung eines Stratum granulosum und einer chronischen Entzündung des Bindegewebes charakterisiert. Die Leukoplakia verrucosa unterscheidet sich von der Leukoplakia simplex nur durch einzelne dyskeratotische Zellen neben den bereits erwähnten

Merkmalen, während die Leukoplakie erosiva durch (Hyper-) Parakeratose, epitheliale Hyperplasie, Dyskeratose und chronische Entzündung gekennzeichnet ist.

BURKHARDT/SEIFERT (10) beschreiben die Leukoplakia simplex von planer, die Leukoplakia verrucosa von papillär-endo-phytischer und die Leukoplakia erosiva von papillomatös-exophytischer Wachstumsform.

Um die verwirrende Vielfalt der gebräuchlichen Leukoplakiedefinitionen nach höchst unterschiedlichen Kategorien einzuschränken, schlägt HORNSTEIN (24) eine Klassifikation aller oralen Leukoplakien nach nosologisch-etiologischen und klinisch-morphologischen Kriterien vor. Die Minimaldefinition der genuinen Leukoplakien gemäß der WHO und die Klassifikation aller Leukoplakieformen ergänzen sich in der folgenden Einteilung:

1. Leukoplakien im weiteren Sinn
 - Hereditäre Leukoplakien
 - Endogen-irritative Leukoplakien
 2. Leukoplakien im engeren Sinn (vgl. WHO-Def.)
 - Exogen-irritative Leukoplakien
 - Präkanzeröse Leukoplakien
- }

L. simplex
L. verrucosa
L. erosiva

Im Rahmen der klinisch-morphologischen Typisierung der Leukoplakien im engeren Sinn lassen sich die Exogen-irritativen Leukoplakien vorwiegend der Leukoplakia simplex und die Präkanzerösen Leukoplakien vorwiegend der erosiven Wachstumsform zuordnen.

3. LITERATURÜBERSICHT

In der nachfolgenden Literaturübersicht werden Ergebnisse und deren Interpretation von verschiedenen Autoren zitiert, die unter unterschiedlichen Aspekten über das Thema Leukoplakie berichtet haben. Nach einer allgemeinen Beschreibung der Proliferationskinetik und deren Regelmechanismen beim normalen Epithel wird deren Alteration sowie die Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie und Diagnostik leukoplakisch veränderter Mundschleimhaut diskutiert.

3.1 Bau der menschlichen Mundschleimhaut und regionales Verteilungsmuster in der Mundhöhle

Das die menschliche Mundhöhle auskleidende mehrschichtige Plattenepithel läßt sich in drei, bezüglich Funktion, Epithelaufbau und Struktur des subepithelialen Bindegewebes verschiedene Regionen einteilen (SQUIER,61).

1. die einfach auskleidende Mucosa
2. die masticatorische Mucosa
3. die spezialisierte Mucosa

Die einfach auskleidende Mucosa befindet sich im Bereich des weichen Gaumens, der Unterseite der Zunge, des Mundbodens, der Alveolarfortsätze, der Wange, der Übergangszone Wange/Lippe und der gesamten Lippenregion. Die Epithelbreite schwankt zwischen 150,um im weichen Gaumen und ca.500,um in der Wange (27,32,41), bis auf das Lippenepithel sind alle anderen Regionen nicht verhornt.

Die physiologisch unverhornte Wangenschleimhaut zeigt eine gute Vaskularisierung bis in die kurzen, unregelmäßig angeordneten Papillen und eine feste

Verbindung zum darunterliegenden Muskel durch eine Kollagen und Elastin enthaltende, dichte Bindegewebsschicht.

Die mastikatorische Mucosa bedeckt die Gingiva und den harten Gaumen. Bei einer Epithelbreite von ca. 250 μ m zeigt sie eine ortho- bzw. parakeratotisch verhornte Oberfläche, lange, schmale Papillen in der Lamina propria und ein derbes, nur mit kollagenen Fasern durchsetztes Bindegewebe. Die physiologisch ausgebildete Hornschicht, die tiefen Reteleisten und das kollagene Bindegewebe als feste Verbindung zwischen Epithel und dem darunterliegenden Mucoperiost stellen einen Schutz gegen äußere Einflüsse und gegen die Beanspruchung des Kauvorgangs dar.

Die spezialisierte Mucosa ist ausschließlich auf den Zungenrücken beschränkt; sie besteht aus einem unverhornten, mehrschichtigen Plattenepithel und einer gefäßreichen, bindegewebigen Lamina propria mit zahlreichen in das Epithel hineinragenden Sekundärpapillen. Die Oberfläche des Zungenrückens wird von Tastkörperchen und vier verschiedenen Schleimhautpapillenarten bedeckt.

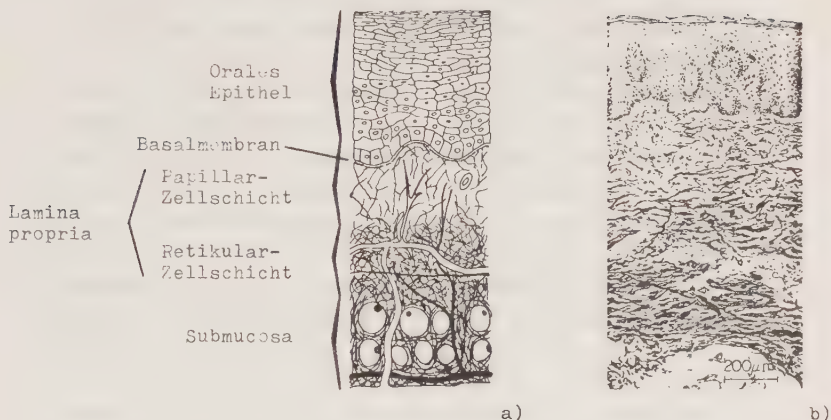
Im mikroskopischen Bild der oralen Mucosa läßt sich eine Einteilung in drei, auch funktionell unterschiedliche Schichten erkennen:

- das orale Epithel
- die Lamina propria
- die Submucosa

Eine 1 - 2 μ m dicke, im Lichtmikroskop nicht erkennbare Basalmembran trennt die oberflächliche Epithelschicht von der sich anschließenden Lamina propria.

(s. Abb.Nr.1)

Abb. Nr. 1: (nach SQUIER, 61)



- a) schematische Übersicht
- b) histologisches Schnittbild
der oralen Mucosa (harter Gaumen) beim Menschen

Grundsätzlich teilt man die normale menschliche Mundschleimhaut in para-/orthokeratotisches und nicht keratinisiertes Gewebe ein.

Das nicht keratinisierte Gewebe zeigt eine Trennung in zwei kernhaltige, etwa 15 ± 5 Zelllagen umfassende basophile Schichten, das Stratum basale und das Stratum spinosum. Das ca. drei Zelllagen dicke Stratum basale/suprabasale, deren Zellen alle mit der Basalmembran in Verbindung stehen (15), wird vom Stratum spinosum überlagert, deren oberste Zellagen allmählich abplatteten und annähernd normale Zellkerne sowie mäßig eosinophile Einlagerungen im Zytoplasma aufweisen.

Dem orthokeratinisierten Epithel lagern sich noch das

Stratum granulosum, mit basophilen keratohyalinen Granula und ovalen Zellkernen, und das Stratum corneum auf, das sich aus abgeplatteten, mit eosinophilen Keratin angefüllten, kernlosen Zellresten zusammensetzt.

Dem parakeratotischen Epithel fehlt gewöhnlich das Stratum granulosum, an Stelle des Stratum corneum tritt eine unvollständig verhornte Zellschicht. Die parakeratotische Hornschicht enthält pyknotische Zellkernreste mit eosinophilem Keratin im Zytoplasma.

5.2 Proliferation, Differenzierung und Regelmechanismen bei normaler und leukoplakisch veränderter Mundschleimhaut

Das Epithel der gesunden menschlichen Mundschleimhaut zeigt in den einzelnen Schleimhautarealen eine unterschiedliche Dicke und wechselnd starke Papillenausbildung, trotz lebhaftem Zellumsatz hält es nach Erreichen eines funktionell notwendigen Zustandes eine gleichbleibende Dicke bei. Diese Konstanz setzt einen regulierten Zellnachschub voraus, um die dauernde und relativ hohe Zellverlustrate des Wechselgewebes durch nachrückende, sich differenzierende und aus dem Generationszyklus ausscheidende Epithelzellen auszugleichen.

Die DNA-Synthese und Zellteilung des Mundhöhlenepithels beim Menschen erfolgt in einer 2-3 Zellagen, die basale und suprabasale Zellschicht umfassende Region, der Indifferenzzone(44). Nach LOE und KARRING (34) finden bei normalem und leukoplakischem Gewebe, mit Ausnahme der Präkanzerosen, alle Mitosen in Zellagen statt, die Verbindung zur Basalmembran haben. Abweichende Ergebnisse (17,59) anderer Autoren wer-

den auf mikroskopische Projektionsfehler und einer den Semidünnschnitten nicht äquivalenten Schnitttechnik zurückgeführt. Von verschiedenen Autoren wird von einer unregelmäßigen Häufung von Zellteilungen, etwa apikal über den Reteleisten, berichtet (17,34). Die Ursache dieser 'cluster' wäre durch eine unterschiedliche Synchronisation der Generationszeit von mitotischen Zellkollektiven in bestimmten Gewebsabschnitten, z.B. durch eine unterschiedliche Lokalisation der metabolischen Versorgung gegeben.

KARRING (26) erklärt das Auftreten von 'cluster' durch die Verwendung mitostatischer oder DNA-markierender Techniken als artifiziell verursacht, bei Kontrolluntersuchungen in nicht behandelten Geweben erscheinen Mitosen zu jedem Zeitpunkt regellos über das gesamte Gewebe verstreut.

Mechanismus der Zellteilungen im Stratum basale

ROLSHOFFEN (1951) vertrat die Ansicht, daß in der Indifferenzzone von Wechselgeweben bivalente bzw. inäquale Teilungen stattfinden, bei denen zwei, in ihrer prospektiven Potenz unterschiedliche Zellen entstehen, von denen eine in der Indifferenzzone verbleibt und die andere nach oben abwandert (3,26). Nach IVERSEN (25) besteht die Basalzellschicht aus zwei Zellarten: sich erneut teilende, mit der Basalmembran in Verbindung stehende Basalzellen und solche, die ohne Zellteilung unter Lösung der Bindung an die Basalmembran durch den mechanischen Druck einer sich teilenden Nachbarzelle nach oben geschoben werden. OEHLERT (44) fand bei autoradiographischen Untersuchungen an der Schweineepidermis in der Indifferenzzone in mehr als 50% aller Mitosen inäquale Zellteilungen mit einer während der Anaphase senkrecht zur Epitheloberfläche bzw.

zur Basalmembran ausgerichteten Teilungsachse. Im weiteren Verlauf der Mitose, während der späten Anaphase und der Telophase erfolgt dann eine Verschiebung in höhere Zellagen und Ausdifferenzierung mit Lösung von der Basalmembran und dem Verlust der Fähigkeit zur DNA-Synthese und der Zellteilung. Bei weniger als 50% der beobachteten Mitosen finden äquale Zellteilungen statt, die Teilungsachse steht entweder parallel oder schräg zur Hautoberfläche, die Tochterzelle bleibt weiterhin mit der Basalmembran in Verbindung und teilungsfähig.

IVERSEN (25) fand bei seinen an Mäusemundschleimhaut durchgeführten Untersuchungen 85-90% äquale und 10-15% inäquale Zellteilungen in der Indifferenzzone; nach 24 Stunden waren nur 14% der mit H_3 -Thymidin markierten Zellen in sich ausdifferenzierte Zellagen ausgewandert, OEHLERT (44) gab bei seinen Untersuchungen an der Schweineepidermis eine Rate von ca. 25% an.

Im normalen Schleimhautepithel besteht ein Gleichgewicht zwischen der Zellneubildung in den basalen Schichten und dem Zellverlust durch kontinuierliche Desquamation an der Oberfläche. Dieses 'steady state' wird durch einen innergeweblichen Regulationsmechanismus aufrechterhalten, in dem durch die Produktion eines unspezifisch wirksamen Mitosehemmstoffes (Chalon) durch differenzierte Zellen die Proliferationsrate aller teilungsfähigen Zellen im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus kontrolliert wird. Jede Konzentrationsminderung des Chalons durch physiologischen oder unphysiologischen Zellverlust, aber auch durch Differenzierungsstörungen der postmitotischen Zellen löst eine vermehrte Zellneubildung über eine erhöhte Mitosefrequenz und/oder Vergrößerung des proliferativen Zellpools aus (3,43).

Nach BULLOUGH (9) nimmt die Chalonkonzentration im normalen Gewebe von der Oberfläche zum Stratum basale hin kontinuierlich ab, die intrazelluläre Chalonkonzentration wird von der Syntheserate und der Durchlässigkeit der

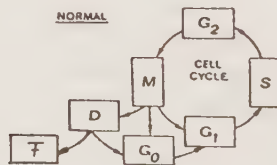
Zellmembran - sowohl durch Verlust und Neuaufnahme von Chalonsubstanz - bestimmt. Die prospektive Potenz und das Wachstumsverhalten der Zellen wird möglicherweise allein durch die Chalonzkonzentration bestimmt; unterhalb eines gewissen Gewebeniveaus erfolgt die Initiierung der DNA-Synthese mit anschließender Mitose, darüber der Anstoß zur Synthese von Keratinvorläufersubstanzen mit darauffolgender Zelldifferenzierung. Intermitotische Zellen werden durch Chalonzkonzentrationsänderungen kaum beeinflusst; postmitotische, sich ausdifferenzierende Zellen können durch einen extremen Konzentrationsabfall in den Mitosezyklus zurückgeführt werden. Ein direkter Zusammenhang besteht weiterhin zwischen der Chalonzkonzentration und der Alterungsgeschwindigkeit, d.h. den Zeitpunkt, an dem die Keratinsynthese im Differenzierungsprozeß anläuft. PINKUS (1951/52) wies durch das Abziehen oberflächlicher Hornlamellen (stripping) über einer genau lokalisierten Stelle eine durch die Verminderung der Gesamtzellzahl verursachte Steigerung der Zellneubildung in dem entsprechenden Areal nach. Im Tierversuch nach SCHALLI (1964) führte die Verkleinerung der Mundhöhle durch künstlichen Aufbiß zu einer zeitweilig erhöhten Proliferation im Bereich der Basalzellen.

Die Ergebnisse der angeführten Autoren sprechen für die Existenz eines Regelsystems im mehrschichtigen Plattenepithel, welches bei unphysiologischen Zellverlusten (stripping) oder bei Einwirkungen auf die Haut ohne begleitende Zellverluste, z.B. durch mechanischen Reiz, Hyperplasiogene oder Kanzerogene eine gesteigerte Zellneubildung in der Indifferenzzone auszulösen vermag. Durch lokale Behandlung des Mundhöhlenepithels mit zytostatischen Substanzen konnte VAN SCOTT (1965) die mitotische Aktivität im Stratum basale unterdrücken und damit die Zellabwanderung zur Gewebsoberfläche hin zu verlangsamen. Unter dieser Behandlung erfolgte die Bildung von Hartkeratin und nach einiger Zeit die Ausbildung von

umschriebenen Leukoplakien. Eine durch eine einmalige Applikation eines Zytostatikums ausgelöste Mitosesenkung wirkt über längere Zeit nach, da von den verlangsamt abwandernden und sich entsprechend stärker ausdifferenzierenden Zellen in diesem Bereich vermehrt Mitosehemmstoff an das Stratum basale abgegeben und dadurch der Zellnachschieb über längere Zeit verlangsamt wird. Elektronenmikroskopisch faßbare Veränderungen der Zellstrukturen nach Behandlung mit echten Karzinogenen oder Hyperplasiogenen sprechen für eine Störung des Differenzierungsprozesses mit vorzeitig einsetzender Keratinisierung (44).

Die Chalonhypothese setzt eine Zellpopulation voraus, deren Zellelemente in unbeschränktem Ausmaß zu einer dauernden Zellneubildung fähig sind. Die Geschwindigkeit, mit der die Zellteilungen aufeinander folgen, ist begrenzt durch die Dauer der einzelnen Generationsphasen, in denen die für eine erneute Zellteilung notwendigen Stoffwechselprozesse ablaufen, wie der DNA-Verdoppelung und der Neubildung von Kern- und zytoplasmatischen Strukturproteinen.

Abb. Nr. 2: Proliferatives Zellsystem und Zellzyklus
(FABRICANT/CHERRY, mod.nach QUASTLER, 1963)



FABRICANT/CHERRY (17) teilen das proliferative Zellsystem in drei Kompartimente ein, deren Funktion eine konstante Epitheldicke als Ausdruck des Gleichgewichts zwischen

Zellnachschieb und Zellverlust im normalen Gewebe garantiert:

1. Proliferative Zellen
2. sich differenzierende Zellen (D)
3. Funktionszellen (F)

Alle Zellen im proliferativen Kompartiment befinden sich in der Mitose; die einzelnen Phasen des Zellzyklus, M, G_1 , S, G_2 sind bis auf die M-Phase im Lichtmikroskop nicht zu beobachten. Nach einer abgeschlossenen Mitose tritt eine Zelle in die postmitotische oder präsynthetische G_1 -Phase mit RNA- und Proteinsynthese. In der S-Phase überwiegt die DNA-Reduplikation bei andauernder RNA- und Proteinsynthese, die postsynthetische oder prämitotische G_2 -Phase mit RNA- und Proteinsynthese schließt die intermitotische Zellphase ab. Die nachfolgende Mitose liefert zwei Tochterzellen, die entweder eine weitere Teilung durchlaufen oder sich ausdifferenzieren können (D), wobei sie unter Verlust der Teilungsfähigkeit zu Funktionszellen (F) werden und absterben. Das Kompartiment G_0 beinhaltet Zellen mit potentiell proliferativer Potenz; postmitotische, aus dem Zellzyklus ausgeschiedene 'ruhende' Zellen und sich differenzierende Zellen, die sich bis zu einem gewissen Grad eine proliferative Potenz erhalten haben, werden durch endogen/exogene Einflüsse wie Kanzerogene und Hormone über das Zwischenstadium G_0 wieder teilungsfähig und erneut in den Zellzyklus eingeschleust.

Der im molekularen Bereich wirksame Kontrollmechanismus durch Mitosehemmstoffe kann an jeder Phase des Zellzyklus angreifen, in Zellpopulationen mit postmitotischem oder auch intermitotischem Zellbestand wird die Länge der Generationszeit jedoch meistens durch die Länge der G_1 -Phase bestimmt (17,43,61), welche die der anderen Generationsphasen um ein mehrfaches übertrifft. Da der Beginn der DNA-Synthese die Länge der G_1 -Phase bestimmt, können Chalone durch eine Hemmung oder Verzögerung der

DNA-Synthese das Wachstumsverhalten einer G_1 -Zellpopulation regulieren.

Bei der sog. G_2 -Population mit einer Dauer von mehreren Tagen für die G_2 -Phase veranlaßt ein Mitoseprotein nach Abschluß der DNA-Synthese den Eintritt in die Mitose (43).

Chalone bewirken durch eine Hemmung der Mitoseproteinsynthese eine Abnahme der proliferativen Aktivität.

Nach BASERGA (3,26) kann ein Anstieg der mitotischen Aktivität sowohl durch eine Verkürzung der Generationszeit als auch durch eine Vergrößerung des proliferativen Pools bedingt sein, wobei beide Veränderungen letztendlich eine Einflußnahme auf den normalen Zellteilungsmechanismus bedeuten. Eine Zelle, die bereits DNA produziert hat, hat die Entscheidung über den Eintritt in die Mitose getroffen; der Regulationsmechanismus greift über die Kontrolle der DNA-Synthese an.

BULLOUGH (9) beschreibt die durch Konzentrationsänderung des innergeweblichen Hemmstoffs verursachte Gewebemassenänderung in drei Phasen:

Phase 1: Hypoplastische und normale Epidermis

- Die Mitoserate ist relativ gering; es finden ausschließlich äquale Zellteilungen statt, der mechanische Druck einer sich teilenden Zelle schiebt die benachbarte postmitotische Tochterzelle in eine höhere Zellschicht.
- Die Abnahme der Chalonkonzentration im Gewebe verursacht neben einer erhöhten Mitoserate eine größere Alterungsgeschwindigkeit bei konstanter Epitheldicke.

Phase 2: Normale und hyperplastische Epidermis

- Bei erhöhter Mitoserate sind alle Basalzellen mitotisch. Der steigende laterale Druck sich teilender Zellen in der basalen Zellschicht bedingt eine größere Auffaltung und erhöhte Anzahl von postmitotischen Zellen pro Oberflächeneinheit, die Epitheldicke wächst.

- Mit steigender Mitoserate nimmt die Alterungsgeschwindigkeit zu. Die mitotische Aktivität wird durch die absolute Minimaldauer der Generationszeit des Zellzyklus begrenzt; bei konstanter, jedoch erhöhter Epitheldicke gleichen sich Zellnachschub und Zellverlust noch aus.

Phase 3: Präkanzerose und Karzinom

- Der Zellnachschub übersteigt den Zellverlust, als Folge bildet sich ein invasives Karzinom in der Haut aus.
- Die erhöhte, nicht balancierte Mitoserate wird möglicherweise durch exzessiven Chalonverlust der Zellen bei erhöhter Zellwandpermeabilität verursacht.
- Die künstliche Applikation von Chalonsubstanz hemmt die mitotische Aktivität und das Wachstum von Tumoren zumindest zeitweise.

Neben innergeweblichen Regulationsmechanismen können noch Hormone, Entzündungsreaktionen und altersabhängige Faktoren die Proliferationskinetik im mehrschichtigen Plattenepithel beeinflussen.

Nach KALKOFF und BORN (1965) hemmt Cortison neben der Eiweißsynthese auch die proliferative Aktivität in der menschlichen Mucosa. So führt die lokale Anwendung von Cortison bei Psoriasis vulgaris zu einer Verminderung DNA-synthetisierender Zellen, einer stärkeren Ausreifung postmitotischer Epithelzellen und damit zu einer, wenn auch zeitlich begrenzten, Normalisierung der Haut.

Nach Applikation von Östrogen wird in der oralen Mucosa eine Vermehrung der Gesamtzellenzahl mit Ausbildung einer Hyper(ortho)keratose beobachtet, die durch die Verkürzung der Generationszeit der Basalzellen zu einer gesteigerten Zellneubildung bei unveränderter Zellabstoßung führt (53,61). Zyklische Veränderungen des Verhornungsgrades und der Proliferationskinetik in der

Mundschleimhaut bei Frauen sprechen für eine physiologische Wachstumsregulation durch Hormone.

Adrenalin und Glucocorticoide wirken nach BULLOUGH (9) Chalon-synergistisch, sie vermindern die proliferative Aktivität und die Alterungsgeschwindigkeit in der oralen Mucosa. Der circadiane Proliferationsrhythmus der Mundschleimhaut mit einem Maximum an Adrenalinausschüttung am Morgen erklärt die verminderte Proliferationsrate am Tage; ein Adrenalin-abhängiges, in den Basalzellen produziertes Chalon hemmt die G_2 -Population in der G_2 -Phase am Eintritt in die Mitose.

MARWAH et al.(38) beschreiben in der entzündeten menschlichen Gingiva einen erhöhten Mitoseindex (MI: Anzahl der mit H_3 -Thymidin markierten mitotischen Zellen pro 1000 Zellen), Ödembildung, Zunahme der Zellgröße und eine Abnahme der Keratinisierung. Die entzündete Submucosa führt in dem darüberliegenden Gewebe zu einer Erhöhung des Mitoseindex; als Ursache für die verstärkte Zellproliferation wird eine spezifische Reaktion des Gewebes auf die Rundzellinfiltrate oder eine unspezifische Reaktion auf eine bessere Versorgung (Hyperämie) des Gewebes diskutiert. Einer Zunahme des mitotischen Index durch entzündliche Infiltration in der Tunica propria steht eine Senkung der mitotischen Aktivität durch sekundäre Veränderungen der Epithelzellen durch schädliche Eingriffe in den Zellmetabolismus gegenüber, Zunahme der Zellgröße, Ausbildung eines intrazellulären Ödems sowie eine exzessive entzündliche Infiltration hemmen die Teilungsfähigkeit der Zellen.

MEYER et al.(41) beobachteten in der chronisch entzündeten WSH im Vergleich zu Normalgewebe eine erhöhte mitotische Aktivität (MI: Mitosezahl pro Oberflächenlänge), Angaben über die Zelldichte fehlen.

FABRICANT/CHERRY (17) fanden bei autoradiographischen Untersuchungen im chronisch entzündeten Gewebe des menschlichen Larynx einen erhöhten Mitoseindex (Anzahl mitotischer Zellen pro 1000 Zellen) und eine erhöhte Umsatzrate im Unterschied zum normalen Gewebe, vergleichende Angaben über die Zelldichte fehlen.

Nach SONI et al.(59) liegt der Mitoseindex (Mitosen pro 1000 Zellen) im Epithel der entzündeten menschlichen Gingiva deutlich höher als im normalen Epithel, die Zelldichte (Zellzahl pro Oberflächeneinheit) im entzündeten Epithel liegt signifikant niedriger als im normalen Gewebe.

Über eine altersabhängige Änderung der Mitoserate in der menschlichen Mundschleimhaut liegen unterschiedliche Ergebnisse vor.

MEYER et al.(1956) fanden eine signifikant erhöhte mitotische Aktivität in der normalen menschlichen Gingiva bei einer Altersgruppe über Fünfzigjähriger im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 25-35-jährigen, die Ergebnisse von MARWAH et al.(38) zeigen eine mit dem Alter zunehmende Mitoserate (Mitosen pro 1000 Zellen) und Zelldichte (Zelldichte pro Flächeneinheit).

KARRING (26), SQUIER (61) und BULLOUGH (9) beobachteten eine altersabhängige Verminderung der mitotischen Aktivität, verursacht durch eine Verlängerung der Generationszeit im Mitosezyklus (26,60), eine Verlangsamung der Umsatzrate und eine zunehmende Atrophieausbildung.

KARRING und LÖE (1973) fanden in der oralen Mucosa von Ratten keinen altersbedingten Unterschied in der mitotischen Aktivität, die Anzahl der mitotischen, durch Colchicin in der Metaphase blockierten Zellen wird auf eine Oberflächeneinheitslänge bezogen.

Auch EL LABBAN (15) gibt bei seinen Untersuchungen an der oralen Mucosa beim Menschen keine altersabhängige Veränderung des Mitoseindex an, die Zahl der Mitosen wird auf eine Einheitslänge der Basalmembran bezogen.

KARRING (26) führt die unterschiedlichen Angaben zur mitotischen Aktivität in Abhängigkeit von entzündlichen Gewebsreaktionen und steigendem Alter auf verschiedene Untersuchungsmethoden zurück. Vergleichbare Bedingungen zur Bestimmung der Zelldichte und zur Beschreibung der mitotischen Aktivität sind nur dann gegeben, wenn die Zahl der Mitosen und die Anzahl aller gezählten Zellen auf eine Oberflächeneinheitslänge bezogen werden. Die von SONI (59) angeführte inverse Beziehung zwischen Mitoseindex (Mitosezahl pro 1000 Zellen) und Zelldichte (Zellzahl pro Oberflächeneinheit) zur Beschreibung der proliferativen Aktivität wäre nach diesen Überlegungen ein Scheinzusammenhang, da eine konstante Anzahl von Mitosen, bezogen auf eine sich ändernde Gesamtzahl von Zellen unter einer Einheitsoberflächenlänge, keine Aussage über die mitotische Aktivität, sondern eher über die Zelldichte zuläßt.

3.3 Pathogenese und Ätiologie

Für die Entstehung einer Leukoplakie wird neben einer Änderung der Proliferationskinetik eine Störung des Differenzierungsprozesses in der oralen Mucosa beschrieben; Hyper(ortho)keratose, epitheliale Hyperplasie und diffus chronische entzündliche Zellinfiltrationen in der Lamina propria gelten als histologische Merkmale der Leukoplakien i.e.S..

Die klinisch-morphologische Klassifikation nach

FASSKE et al.(18) gibt Aufschluß über die Transformation gesunder Wangenschleimhaut in leukoplakisch veränderte; grundlegend für die Pathogenese ist eine zeitlich begrenzte Veränderung in der Relation Zellnachschub/Zellverlust mit Ausbildung einer Hyperplasie oder Atrophie, einer Hyper(ortho)keratose oder das gleichzeitige Auftreten beider Merkmale.

Die mitotische Aktivität in leukoplakisch veränderter Mundschleimhaut ist nach den Untersuchungsergebnissen verschiedener Autoren (32,41) im Vergleich zum normalen Epithel bis auf einen 2,5-fachen Wert erhöht, MAIDHOF et al.(37) fanden bei ihren Untersuchungen an benignen oralen Leukoplakien keine signifikanten, ALVARES (2) nur geringfügige Unterschiede. ALVARES (2) und MEYER et al.(41) bezogen bei ihren Untersuchungen die Anzahl der markierten Zellen auf eine einheitliche Oberflächenreferenzlänge.

Unterschiedliche Markierungsindices im parakeratotischen und hyperkeratotischen Epithel im Verhältnis von ca.4:1 fanden MEYER (41), RENSTRUP (50) und LEE (32); SONI et al. (59) und EL LABBAN (15) stellten dagegen keine signifikanten Unterschiede fest.

SONI et al.(59) erklärten den um 50% erhöhten Mitoseindex (Mitosen pro 1000 Zellen) im nicht keratinisierten Gingiva-Epithel im Vergleich zum ortho/parakeratinisierten Gewebe durch eine von vermehrter oberflächlicher Zelldesquamation ausgelöste reaktive Proliferationssteigerung, Angaben über die Zelldichte in beiden Gruppen fehlen. Nach OEHLERT (44) ist die Mitosefrequenz und die Umsatzrate im nicht verhornenden Epithel größer als im verhornenden Plattenepithel; KARRING/LÖE (1972) kommen zu einem entgegengesetzten Ergebnis, in der normalen Wangenschleimhaut beträgt der Mitoseindex (Mitosen pro Oberflächeneinheit) nur 50% der mitotischen Aktivität des Epithels im harten Gaumen.

Die durchschnittliche Epitheldicke in leukoplakisch ver-

änderter Wangenschleimhaut wird mit 244, μ m bei einer Minimal/Maximalverteilung von 65, μ m/ 674, μ m angegeben, in normaler Schleimhaut beträgt die mittlere Epitheldicke 580, μ m. (27,32,41)

Vergleichbare Angaben verschiedener Autoren über die Zelldichte in der menschlichen Mundschleimhaut weichen beträchtlich voneinander ab, nach KARRING (26) variiert die Zelldichte pro Oberflächeneinheit in homologen Geweben um 30-90%, in unterschiedlichen regionalen Geweben der Mundhöhle bis zu 100%.

Nach Beobachtungen von TOSTI et al. (65,66) ist das Wachstumsverhalten der menschlichen Epidermis durch eine diskontinuierliche proliferative Aktivität und variierende Epitheldicke gekennzeichnet. Phasen mit niedriger mitotischer Aktivität und geringer Zelldichte wechseln sich mit Phasen von hoher mitotischer Aktivität und größerer Zelldichte ab, wobei das Verhältnis der einzelnen Zellschichten bei unterschiedlicher Epitheldicke konstant bleibt.

HAYES et al. (1964) und SONI et al. (59) fanden übereinstimmend bei ihren Untersuchungen an menschlicher Wangenschleimhaut und Gingiva eine inverse Beziehung zwischen dem Mitoseindex und der Zelldichte, nach SONI bestand eine direkte positive Korrelation zwischen dem Verhornungsgrad und der Zelldichte sowohl im normalen als auch entzündeten Epithel; GRAF (20) dagegen konnte keinen Zusammenhang zwischen der Zelldichte (Zellzahl pro Einheitsfläche) und dem Keratinisierungsgrad bei exogen-irritativen Leukoplakien feststellen, im Vergleich zur normalen Mucosa war die Zelldichte signifikant erhöht.

Die zum Teil widersprüchlichen Angaben über die mitotische Aktivität, Zelldichte und Verhornungsgrad sind hauptsächlich auf unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Bezugnahme auf nicht vergleichbare Referenzgrößen

zurückzuführen.

Nach KARRING (26) geben die gemessenen Ergebnisse nur dann Aufschluß über Änderungen der Proliferationskinetik, wenn sie unter Ausschluß variabler Größen wie Länge der Basalmembran, Einheitsfläche im histologischen Schnitt und totale Zellpopulation auf eine einheitliche Oberflächengröße bezogen werden.

Nach dem Erreichen eines funktionell notwendigen Zustands bleibt sowohl bei normaler als auch bei leukoplakisch veränderter Wangenschleimhaut die Epitheldicke konstant, Zellneubildung und Zellverlust sind im Gleichgewicht. Die Zellneubildungsrate wird durch die Länge der Generationszeit und durch die Größe des proliferativen Zellpools bestimmt, der Zellverlust setzt sich aus der physiologischen Desquamation gealterter Zellen und/oder oberflächlichen Hornschichtabrisen zusammen. Beim Überwiegen der Zellneubildungsrate über die Zellverlustrate entsteht eine Hyperplasie, im umgekehrten Falle eine Atrophie. Die Ausbildung einer leukoplakischen Hornschicht als protektive Anpassung an eine fortbestehende Irritation ist zugleich ein gewebsspezifischer Differenzierungsvorgang, im Sinne eines intraepithelialen negativen Rückkopplungsmechanismus hemmen die in den ausdifferenzierten postmitotischen Zellen produzierten gewebsspezifischen Mitosehemmstoffe eine weitere Steigerung der proliferativen Aktivität in der basalen Indifferenzzone. (9,37,41)

Diese Überlegungen können eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Bestimmung der proliferativen Aktivität im leukoplakisch veränderten Gewebe liefern. Erhöhte Mitoseindices bei atrophischen Leukoplakien, eine verminderte mitotische Aktivität bei hyperplastischen Geweben und nicht signifikant verschiedene Mitoseindices zwischen normaler und leukoplakischer

Mucosa werden als regenerative Anpassung auf einen unterschiedlichen oberflächlichen Zellverlust interpretiert, eine veränderte mitotische Aktivität zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme läßt sich nicht ohne weiteres als pathognomonisches Kennzeichen oraler Leukoplakien werten.

KLEIN-SZANTO et al.(27) beschreiben die Pathogenese der Leukoplakie simplex als

- a) herdförmige Umwandlung des Differenzierungsmusters in multipotenten Basalzellen auf Grund äußerer Einwirkungen oder spontan, wobei eine basalwärts verschobene Umwandlung der Tonofibrillen in Keratinfibrillen unter Beteiligung des granulären Inhalts der Mitochondrien Kennzeichen einer verfrühten bzw. verstärkten Keratinisierung sind (18)
- b) herdförmige Änderung in der Aufnahmefähigkeit der Basalzellen von Molekularbotschaften (z.B.Chalone) aus der Lamina propria oder darüberliegenden Zellschichten,nach OEHLERT (44) möglicherweise durch Karzinogene ausgelöst.

HASHIMOTO (22) und SQUIER (61) werten das Auftreten einer Verhornungsstörung in der Wangenschleimhaut als Realisierung einer im nicht verhornenden Gewebe vorhandenen Keratinisierungspotenz durch einen Leukoplakie erzeugenden Reiz.

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von MORGENROTH (42) an oralen Leukoplakien zeigen neben dem vollständigen Verlust intraplasmatischer Zellorganellen und verstärkter Faserproteinsynthese als Ausdruck der Verhornungsstörung zur Geweboberfläche hin verschmälerte Interzellularräume, eine starke Vermehrung der Desmosomen und eine zunehmende Zellabplattung; eine charakteristische, leistenmusterähnlich beschriebene Oberflächenreliefstruktur entsteht durch Veränderungen der Innen-und Oberflächenstruktur der

Epithelzelle während der Verhornung.

Vergleichende autoradiographische Untersuchungen an primär benignen Leukoplakien und normaler Wangenschleimhaut ergeben eine signifikante Relationsverschiebung der suprabasalen : basalen Markierungsindices, die relative Verlagerungstendenz der proliferativen Aktivität von der suprabasalen zur basalen Zellschicht läßt auf eine Verschiebung der epithelialen Keratinisierung in das untere Stratum spinosum schließen, wobei die noch proliferierenden Zellen vermehrt in die basale Zellschicht abgedrängt werden. (36,67)

Nach KRAMER et al.(31) ist eine intraepitheliale Keratinisierung im Bereich des Stratum spinosum als Leukoplakiemerkmal zu werten; FASSKE (19) sieht in einer Differenzierungsstörung in den Zellen der Basalzone und der oberflächlichen Verhornung als Differenzierung der Arbeitsleistung oberflächlicher Epithelzellen in Anpassung an einen chronischen Reizzustand wesentliche Kriterien der Pathogenese oraler Leukoplakien erfüllt.

Die Entstehung oraler Leukoplakien wird auf eine Vielzahl kausaler Faktoren zurückgeführt, wobei chronischer Tabakkonsum am häufigsten angeschuldigt wird (6,23,49, 58,69).

In einer vergleichenden Studie von 123 Leukoplakieträgern mit einem klinisch gesunden Kontrollkollektiv war für die untersuchten Faktoren chronisches Rauchen, chronischer Alkoholkonsum und sog. orale Habits wie Knirschen, Wangenimpressionen und Abrasionen, der Zusammenhang mit dem Auftreten einer Leukoplakie hochsignifikant (69).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich dem Verhornungsgrad, der Epitheldicke, epithelialer Dysplasie oder dem Entzündungsgrad

ergaben die Untersuchungen von ROED-PETERSEN et al.(52) an ca. 500 Leukoplakieträgern in zwei verschiedenen europäischen Ländern, anders lautende Ergebnisse von älteren Untersuchungen sind nach Angabe der Autoren auf den Vergleich unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen in verschiedenen Ländern mit nicht identischen Rauchergewohnheiten zurückzuführen.

Eine multikausale Karzinogenese gilt nach Ansicht aller Autoren als erwiesen, nach HORNSTEIN (24) gelten u.a. starker chronischer Tabakkonsum, chronischer Alkoholismus, Spätstadium der Syphilis, chronisch vernachlässigte Zahn- und Parodontalhygiene und chronische Candida-Stomatitis als Noxen oraler Präkanzerosen.

3.4 Epidemiologie, Diagnose und Prognose von Leukoplakien im engeren Sinne

In europäischen Ländern durchgeführte epidemiologische Studien ergaben eine globale Häufigkeit aller Leukoplakien von ca. 3% (6,47,63,69). Das Durchschnittsalter der erkrankten Personen lag bei über 40 Jahren (16,48,56,58,60,62,68,69) mit einem Maximum an Beobachtungsfällen bei Männern im 5., bei Frauen im 3. Lebensjahrzehnt bei einer Erfassung aller Leukoplakiearten (69), wobei die Geschlechterverteilung Männer : Frauen einem Verhältnis von ca. 3 : 1 entsprach (60,69).

Als Leukoplakie-Prädilektionsstellen wurden mit abnehmender Häufigkeit die laterale und kommissurale Wangenschleimhaut, der Alveolarfortsatz, die Zunge, harter Gaumen, Lippenschleimhaut und Mundboden angegeben (6,16,39,45,48,49,51,56,60,68,69).

Nach FASSKE et al.(18) und BURKHARDT/SEIFERT (10) werden der oralen Leukoplakie und dem Mundhöhlenkarzinom dieselbe Krankheitsdisposition bei unterschiedlicher epithelialer Ausdrucksform zugesprochen; aus der Koinzidenz von Leukoplakie und Mundhöhlenkarzinom wird auf die gleiche Ursache der beiden Krankheitsformen geschlossen. Präkanzeröse Leukoplakien treten am häufigsten im 6.und 7.Lebensjahrzehnt auf, von 1937-1970 von verschiedenen Autoren durchgeführte Untersuchungen an einem Gesamtkollektiv von fast 4000 Patienten ergaben eine Malignitätsquote von 15%; neuere Statistiken, wegen längerer Nachbeobachtungszeit und einer einheitlichen Leukoplakiedefinition besser vergleichbar, geben eine globale Kanzerisierungsrate von 4-6% an (6,24,47,64).

Nach der klinischen Klassifikation oraler Leukoplakien von FASSKE et al.(18) treten Präkanzerosen nur in der Gruppe IV auf, Zell-und Kernatypien sowie eine gestörte Histoarchitektur sind pathognomonisch für eine maligne Entartung.

Nach den Ergebnissen von RENSTRUP (50), CAHN et al.(11) sowie SAHIAR et al.(54) sind bei Leukoplakien mit parakeratotischem Verhornungsmuster im Vergleich zu orthokeratotischen Leukoplakien häufiger zelluläre Dysplasie und ein erhöhtes Entartungsrisiko zu beobachten.

Anzeichen einer epithelialen Dysplasie in oralen Leukoplakien stellen eine Disposition für eine maligne Entartung dar, mit von der Leukoplakia simplex über die Leukoplakia verrucosa bis zur Leukoplakia erosiva(68%) ansteigendem Dysplasiegrad geht eine erhöhte maligne Transformation einher. (7)

BANOCZY/SUGAR (6) fanden bei der verrukösen Leukoplakie in 4,6%, bei der erosiven Leukoplakie in 28% der Fälle eine maligne Entartung, aus der Leukoplakia simplex

entwickelt sich fast nie ein Karzinom.

Nach Untersuchungen von KRAMER (31) liegt das Entartungsrisiko bei der Erythroplakie am höchsten, gefolgt von der gefleckten Leukoplakie. Alle anderen Leukoplakiegruppen gelten als weniger präkanzerös.

Jede orale Leukoplakie, die weder einer definierten Krankheit zuzuordnen ist noch nach der Beseitigung örtlicher Irritationsfaktoren abheilt, ist auf Präkanzerose suspekt. (24)

Die Klassifikation oraler Leukoplakien wird mit einem hohen Grad an Zuverlässigkeit durch histologisches Untersuchen einer Exzisionsbiopsie erreicht, die Beurteilung nach klinisch-morphologischen Aspekten hat lediglich die Bedeutung einer verdachtsdiagnose.

Für den Übergang von primär benignen Leukoplakien in Präkanzerosen müssen nach BANOCZY et al. (7) fünf oder mehr der folgenden pathologischen merkmale nachgewiesen werden:

- unregelmäßige Epithelschichtung
- Basalzellhyperplasie
- tropfenförmige Reteleisten
- erhöhte Mitosezahlen
- Verlust der Zellpolarität
- erhöhte Kern/Plasma-Relation
- Kernpolymorphie/Kernhyperchromasie
- vergrößerte Zellkerne
- dislozierte Einzelverhornungen im Stratum spinosum
- Ausweitung der Interzellularräume

In einem Vergleich von zwei Kollektiven - benigne Leukoplakien zu Karzinomen - durch diskriminative Computeranalysen mit der Zuordnung bestimmter Wertigkeiten pro

untersuchtem Parameter in jeder Gruppe ergab sich aus dem Auffinden von Russel-bodies in der Lamina propria ein weiteres charakteristisches Merkmal für die maligne Transformation, während einer nicht intakten Basalmembran nur ein geringer prognostischer Aussagewert beige-messen wurde. Die diskriminativen Computeranalysen sollten die histologische Beurteilung oraler Leukoplakien vereinfachen, auf allgemein verbindliche Parameter normieren und den subjektiven Einfluß des untersuchenden Histopathologen einschränken (29,30).

FASSKE et al.(15) schränken die Zuverlässigkeit der histologischen Beurteilung einer präkanzerösen Leukoplakie aufgrund ähnlicher zytologischer und histologischer Veränderungen bei präkanzerösen und chronisch entzündeten Läsionen ein; nach CAWSON (12) entgehen Stanz- oder Inzisionsbiopsien häufig die 5mm oder kleineren atypischen Foki aus leukoplakischen Arealen mit auf kleinstem Raum erheblich wechselnden Grad an präkanzeröser Umwandlung.

Nach LEHNER (33) sind jene Leukoplakien suspekt auf maligne Entartung, die bei quantitativer Dichtebestimmung von mononucleären Zellinfiltrationen in der Lamina propria Werte größer als 100 Zellen pro mm^2 Referenzfläche zeigen. Signifikante Zuordnungen der Dichte von pyroninophilen und nicht pyroninophilen Rundzellen zu den verschiedenen Leukoplakiegruppen, Candidiasis und Lichen planus zeigen die Möglichkeiten dieses diagnostischen Verfahrens.

Andere Untersuchungen haben sich mit der Brauchbarkeit der exfoliativen Zytodiagnostik oraler Leukoplakien unter der besonderen Berücksichtigung des Nachweises einer malignen Entartung befaßt.

Im Vergleich zur diagnostischen Sicherheit der histologischen Untersuchungsmethode nimmt die Zytodiagnostik

nur den Stellenwert eines präbiptischen Screening-Tests ein, bei Langzeitbeobachtung nach Tumoroperationen gilt sie als mögliche Alternative zu wiederholten Biopsieentnahmen. Nur bei der Gruppe erosiver Leukoplakien sind zufriedenstellende Ergebnisse mit ca. 70-80% Übereinstimmung zwischen Zytodiagnose und histologischer Untersuchung zu finden; bei allen anderen Leukoplakiegruppen steht die Zuverlässigkeit zytologischer Diagnosen im umgekehrten Verhältnis zum Verhornungsgrad des untersuchten Gewebes, da eine oberflächliche Hornschicht das Ablösen von dyskeratotischen Zellen aus den tiefen Schichten verhindert.

(4,8,40,54,57)

FABRICANT/CHERRY (17) fanden in Vergleichsuntersuchungen zwischen benignen/malignen Tumoren und klinisch gesundem Larynxepithel beim Menschen keine Unterschiede bezüglich des Mitoseindex und der Umsatzrate, die Generationszeit mitotischer Zellen im Normalgewebe war teilweise kürzer als in schnell wachsenden Tumoren. Nicht in allen Fällen ist eine Veränderung der mitotischen Aktivität ein Hinweis auf eine pathologisch veränderte Proliferationskinetik, die Erhöhung der Mitoserate kann eine regenerative Anpassung an einen erhöhten Zellverlust durch abrupte oberflächliche Zelldesquamation darstellen.

Die kritische Synopsis aller Detailangaben aus der oben zitierten Literatur zeigt zum Teil widersprüchliche und in ihrer Vielfalt verwirrende Ergebnisse, die an nicht vergleichbarem Biopsiematerial durch häufig nicht eindeutig definierte bzw. inkompatible Untersuchungsmethoden gewonnen wurden.

Nach Meinung des Autors leistet die quantitative histologische Feinvermessung in Verbindung mit der autoradiographischen Bestimmung der mitotischen Aktivität einen wichtigen Beitrag zur Beschreibung und zum Verständnis der Proliferationskinetik oraler Leukoplakien. Die Kombination beider Untersuchungsmethoden - ausgeführt nach eindeutig definierten, standardisierten Parametern - stellt das vermutlich zuverlässigste Diagnoseverfahren klinisch veränderter Schleimhautbezirke dar; Verlaufskontrollen, Reproduzierbarkeit und voll kompatible vergleichsuntersuchungen sind unter Berücksichtigung der genannten Kautelen möglich.

4. FRAGESTELLUNG:

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, gesunde und leukoplakisch veränderte Wangenschleimhaut durch quantitative histologische Detailanalysen zu beschreiben und für jede diagnostische Gruppe charakteristische histologische Profile zu erstellen. Durch einen Vergleich mit den an den gleichen Präparaten autoradiographisch bestimmten Kernmarkierungszahlen soll die Möglichkeit einer Zuordnung zu einer diagnostischen Gruppe nach histologischen und proliferationskinetischen Kriterien geprüft werden.

- 4.1 Bestehen Unterschiede bezüglich des Verhornungsgrads, der Epitheldicke, der Zelldichte und der Basalzelldichte zwischen
 - normaler Mundschleimhaut (NO)
 - atrophischer Leukoplakie (AT)
 - und - präkanzeröser Leukoplakie (PP) ?
- 4.2 Bestehen Unterschiede bezüglich der autoradiographisch bestimmten Mitoseindices zwischen
 - normaler Mundschleimhaut (NO)
 - atrophischer Leukoplakie (AT)
 - und - präkanzeröser Leukoplakie (PP) ?
- 4.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen Mitoserate und histologischem Profil bei
 - normaler Mundschleimhaut (NO)
 - atrophischer Leukoplakie (AT)
 - und - präkanzeröser Leukoplakie (PP) ?

5. MATERIAL UND METHODIK

5.1 Bioptisches Material und Patientengut

Untersucht wurden Stanzbiopsien (6mm ϕ) aus der Wangenschleimhaut von 15 Patienten (10 Männer, 5 Frauen; Durchschnittsalter: 51 Jahre); 7 Biopsien wurden in der Ambulanz der Kieferchirurgischen Klinik, Erlangen in der Zeit vom August 1974 bis August 1975 entnommen, die restlichen in der Dermatologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg vom Dezember 1976 bis Dezember 1977. Aus den jeweils zur gleichen Tageszeit, zwischen 10 und 12 Uhr entnommenen Gewebeproben wurden mit Haemalaun sauer (nach MAYER) angefärbte Autoradiogramme mit ca. 5 μ m Schnittstärke zur Bestimmung der ^3H -Markierungsindices hergestellt (Näheres zur Technik findet sich bei 36,37); in der vorliegenden Arbeit wurden die Autoradiogramme histometrisch ausgewertet.

Weiterhin wurden an 14 Präparaten im Rahmen einer Item-Analyse je 51 Faktoren zur Erstellung eines qualitativen histologischen Profils untersucht. Veränderungen der dermoepidermalen Grenzfläche, Zellatypien, Art und Ausprägung des entzündlichen Zellinfiltrats in der Tunica propria und die Irritation der Grenze zwischen Epithel und Tunica propria wurden als hauptsächliche Leukoplakie-syntone Faktoren gewertet.

Die Tabelle Nr.1 gibt Auskunft über die Zusammensetzung des untersuchten Patientenguts.

Tab. Nr.1: Zusammensetzung des untersuchten Patientenguts

Präp.Nr. /Pat.Nr.	W64 /1	156 /2	W206 /3	W109 /4	43 /5	W43 /6	66 /7	89 /8	W27 /9	154 /10	137 /11	W118 /12	W75 /13	166 /14	W12 /15
Alter (Jahre)	34	63	32	55	22	47	50	61	58	63	26	63	58	69	65
Geschlecht (männ/weibl)	M	M	M	W	W	M	M	W	M	M	W	M	M	M	W
Klin.Diagnose	NO	NO	NO	NO	AT	AT	AT	AT	AT	AT	AT	PP	PP	PP	PP
Ortho-Hyperkeratose	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Para-Hyperkeratose	-	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+/-	+	+	+	+
Atrophie	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-
Dermo-epidermale Grenzfl.															
regelmäßig	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
schlankzapfig	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
plumpzapfig	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
drop-shaped	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Kernhyperchromasie	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Veränd.Kern/Plasma-Relat.	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-
kernbetont					+				+			+		+	
Einzelzelldyskeratosen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Strat.germinat.												+		+	
Hyaline-Bodies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Tunica propria															
Entzündl.Zellinfiltrat	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+		+	-
gering	+	+	+				+								
mittel					+			+	+			+		+	
stark										+	+				
vermehrt Plasmazellen	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+		+	-
Russelbodies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		+	-
vermehrt Monozyten	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+		-	-
Epithel-Tunica propria -Grenze															
hydropische Degenerat.	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-		-	-
Lichen planus atroph.					+			+	+	+	+				
noxisch-irritative L.						+	+								

5.2 Methodik

Histometrische Untersuchungstechnik

Zur Bestimmung der zu untersuchenden Parameter wurden aus den ca. 100, senkrecht zur Epitheloberfläche bzw. zur Basalmembran angelegten Serienschnitten (Schnittdicke ca. 5 μm) jeden Präparats jeweils 10 Schnitte in Minimal/Maximalabständen von 20 μm / 60 μm nach Zufallsverteilung ausgewählt; nur gut angefärbte, durch Schnitt oder Fixierung nicht beschädigte, nicht mit Drüsenausführungsgängen durchsetzte sowie möglichst großflächig zusammenhängende Areale wurden ausgewertet.

An 10 verschiedenen Stellen wurde über die gesamte Ausdehnung des entnommenen Gewebeteils pro Einzelschnitt eine durchschnittliche Fläche von 300 000 μm^2 und eine Gesamtfläche von ca. 3 mm^2 bestimmt.

Auswertung:

Fläche und Zellzahl wurden an einer Meßvorrichtung, bestehend aus einem Lichtmikroskop mit Zeichentubus und einem M.O.P.-System (M.O.P. = manueller optischer Bildanalysator) der Firma Kontron-Meßgeräte, bestimmt.

Über die Ulenkoptik des Zeichentubus wird ein drehbares, beleuchtetes Raster in das mikroskopische Bild eingespiegelt und überlagert mit gut sichtbaren Führungslinien die histologische Feinstruktur des Präparats. Das Raster setzt sich aus 2 x 32, zueinander rechtwinklig angeordneten Linien mit einer Einzellänge von jeweils 100 μm zusammen; bei einer 25-fachen Mikroskopvergrößerung beträgt der mit einem Vergleichsmaßstab (Leitz: Mikrometer 2 mm) direkt im Bild gemessene Abstand zwischen zwei Füh-

rungslinien 260/32 μm = 8,125 μm . Beim Überfahren der Kreuzungspunkte des Rasters mit einem optoelektrischen Stift zur Flächenbestimmung wird die Anzahl der Impulse in einer Recheneinheit gespeichert, ebenso die mit einem druckelektronischen Stift ausgelösten Impulse (ein Impuls pro Zellkern) zur Bestimmung der Zellzahl. Die Fläche wird durch sukzessives Abfahren der Führungslinien des zur Epitheloberfläche senkrecht stehenden, die mikroskopische Feinstruktur überlagernden Rasters digital gespeichert, zusammen mit der Impulszahl für die ausgezählten Zellkerne pro Flächeneinheit über Lochkarten in einen Computer eingegeben und mit Hilfe eines eigens für diesen Zweck erstellten Rechenprogramms umgerechnet und ausgedruckt.

5.2.1 Bestimmung des Verhornungsgrads

Def.: Verhornungsgrad: $\frac{\text{Fläche Str.corn.} + \text{Str.gran.}}{\text{Fläche Str.spin.} + \text{Str.bas.}}$

Der Quotient aus der Dicke des hyperkeratotisch verhornten und des nicht verhornten Anteils des Epithels gibt das Ausmaß der Differenzierungsstörung in der untersuchten Wangenschleimhaut an; bei parakeratotisch verhorntem Epithel wurde der Verhornungsgrad wegen der Nachweisbarkeit von meist pyknotischen Zellkernen bis unmittelbar zur Epitheloberfläche und dem fast regelmäßigen Fehlen eines Stratum granulosum als Kennzeichen des Übergangs zwischen nicht verhornten und verhorn-

ten Epithelanteils nicht bestimmt. Die zwischen der Basalmembran und dem Übergang Stratum spinosum/Stratum granulosum liegende Fläche ergibt den unverhornten, die Fläche zwischen dem Übergang Stratum spinosum/Stratum granulosum und der Oberfläche den verhornten Epithelanteil.

5.2.2 Bestimmung der Epitheldicke

Der Quotient aus der zwischen Basalmembran und Oberfläche ausgemessenen Gesamtfläche des Präparats und der entsprechenden Oberflächenlänge ergibt die durchschnittliche Epitheldicke in μm .

5.2.3 Bestimmung der Zelldichte (relativ)

Def.: Zelldichte (rel.):
$$\frac{\text{Kerne total}}{\text{Fläche unverhornt}}$$

(pro 10 000 μm^2)

Das Verhältnis aller gezählten Zellkerne (außer den Zellen im Stratum granulosum bei Hyper(ortho)-keratose) zur unverhornten Fläche ergibt indirekt einen Hinweis auf die Größe des Interzellularraums bzw. die Zellgröße selbst.

Vom normalen Epithel abweichende Zelldichtewerte lassen Änderungen des Differenzierungsmusters postmitotischer Zellen in leukoplakischer Wangenschleimhaut vermuten.

5.2.4 Bestimmung der Zelldichte (absolut)

Def.: Zelldichte (abs.): $\frac{\text{Kerne total}}{1000/\mu\text{m OL.}}$

Im Gegensatz zur relativen Zelldichte wird bei der absoluten Zelldichte die Zellzahl zwischen Basalmembran und Epitheloberfläche unter einer parallel zur Oberfläche liegenden 1000/ μm langen Referenzlänge angegeben, veränderte absolute Zelldichtewerte zeigen Änderungen der Proliferationskinetik im leukoplakischen Epithel.

5.2.5 Bestimmung der Basalzelldichte (absolut)

Def.: Basalzelldichte (abs.): $\frac{\text{Basalzellen}}{1000/\mu\text{m OL.}}$

Die absolute Anzahl aller Basalzellen pro Referenzoberflächenlänge gibt unabhängig von der Größe der dermoepidermalen Grenzfläche und/oder des Abstands der Basalzellen auf der Basalmembran Aufschluß über die relative Größe des proliferativen Zellpools.(9) Nur einreihige, direkt der Basalmembran aufliegende Zellen werden zur Basalzellschicht zugehörig gezählt.

5.2.6 Bestimmung der Basalzelldichte (relativ)

Def.: Basalzelldichte (rel.): $\frac{\text{Basalzellen}}{\text{Kerne total}}$

Ein veränderter Quotient mitotischer/postmitotischer Zellen ist möglicherweise als Hinweis auf eine gestörte Differenzierungs- und Proliferationskinetik durch eine Regeländerung im negativen Feed-back Mechanismus, verursacht durch Membran-

permeabilitätsänderungen von mitotischen und postmitotischen Zellen, zu werten.

5.3 Autoradiographische Untersuchungstechnik

Näheres zur autoradiographischen Bestimmung der mitotischen Aktivität und deren Auswertung findet sich an anderer Stelle. (36)

Die von den Autoren MALDHOF et al. (36) und KIRZINGER (Inauguraldissertation 1978) übernommenen, an leukoplakischer wie an klinisch gesunder Wangenschleimhaut als Prozentsatz pro 2000 Basalzellen bestimmten, autoradiographisch markierten Supra-Basalzellen wurden auf eine Oberflächenreferenzstruktur von 1000 μ m Länge umgerechnet.

Als Umrechnungsmethode diente ein einfaches Dreisatzverfahren, wobei die in Prozentwerten angegebenen Zahlen der markierten Basal- bzw. Supra-Basalzellen mit

1. der histometrisch bestimmten, auf 1000 μ m OL bezogenen Basalzellenzahl (ABS B-ZD) und
 2. dem Faktor 0,1
- multipliziert wurden.

5.3.1 $\frac{mBZ}{mSBZ}$: Def.: Verhältnis der markierten Basalzellen zu den markierten Supra-Basalzellen

5.3.2 $mBZ/100 BZ$: Def.: Anzahl der markierten Basalzellen pro 100 Basalz.

5.3.3 $mSBZ/100 BZ$: Def.: Anzahl der markierten Supra-Basalzellen pro 100 Basalz.

5.3.4 mZ/100 BZ : Def.: Anzahl aller markierten Zellen
pro 100 Basalzellen

5.3.5 mBZ/1000/ μ m OL : Def.: Anzahl aller markierten
Basalzellen pro 1000/ μ m
Oberflächenlänge

5.3.6 mSBZ/1000/ μ m CL : Def.: Anzahl aller markierten
Suprabasalzellen pro
1000/ μ m Oberflächenlänge

5.3.7 mZ/1000/ μ m OL : Def.: Anzahl aller markierten
zellen pro 1000/ μ m Ober-
flächenlänge

6. ERGEBNISSE

In den Tabellen 2 - 18 werden die Ergebnisse der
oben näher erläuterten Untersuchungen aufgeführt;
nachstehend werden die dabei verwendeten Abkürzun-
gen erklärt:

- IDEN	Identifikationsnummer des Präparats
- PAT	Patientenkennnummer
- ANF	Erste Serienschnitt-Nr.
- END	Letzte Serienschnitt-Nr.
- NR	Nummer des ausgemessenen Schnitts
- FL TOT	Berechnete Gesamtfläche des Präparats
- FL STCGR	Berechnete Fläche des Str.corn.et gran.
- FL STSPB	Berechnete Fläche des Str.spin.et bas.
- VGRAD	Verhornungsgrad
- EPI-DI	Epitheldicke
- REL ZD	Relative Zelldichte (pro 10 000/ μ m ²)
- ABS ZD	Absolute Zelldichte
- ABS B-ZD	Absolute Basalzelldichte
- REL B-ZD	Relative Basalzelldichte (x 100)

Tab. Nr.2: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W64 Alter: 34
 PAT : 1 Geschlecht: M
 ANF : 61 Gruppe: NO
 END : 109

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
63	679300,81	0,00	679300,81	0,00	653,17	31,2	2040,4	337,5	0,165
68	658769,94	0,00	658769,94	0,00	633,43	28,9	1830,8	272,5	0,149
73	609522,25	0,00	609522,25	0,00	586,08	27,8	1630,8	283,7	0,174
78	524296,12	0,00	524296,12	0,00	672,17	26,4	1776,9	276,9	0,156
83	674613,69	0,00	674613,69	0,00	648,67	22,0	1429,8	314,4	0,220
88	648471,50	0,00	648471,50	0,00	623,53	28,0	1744,2	321,2	0,184
93	634608,19	0,00	634608,19	0,00	610,20	25,8	1573,1	301,9	0,192
98	680819,12	0,00	680819,12	0,00	654,63	20,9	1366,3	301,0	0,220
103	697191,00	0,00	697191,00	0,00	670,38	17,7	1183,7	299,0	0,253
109	593678,50	0,00	593678,50	0,00	570,84	20,7	1182,7	253,8	0,215

Mittelwert: 0,00 632,31 24,9 1575,9 296,2 0,193
 Standardabweichung: 0,00 34,52 4,4 284,1 25,0 0,033
 Fallzahl: 10 10 10 10 10

Tab. Nr.3: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 156 Alter: 63
 PAT : 2 Geschlecht: M
 ANF : 42 Gruppe: NO
 END : 110

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	APS B-ZD	REL B-ZD
42	427055,09	0,00	427055,09	0,00	821,26	22,0	1805,8	313,5	0,174
47	396357,81	0,00	396357,81	0,00	762,23	23,0	1755,8	223,1	0,127
53	391802,75	0,00	391802,75	0,00	753,47	22,6	1703,8	403,8	0,237
62	366188,69	0,00	366188,69	0,00	704,21	27,1	1907,7	325,0	0,170
70	370743,75	0,00	370743,75	0,00	712,97	19,0	1357,7	300,0	0,221
77	340772,66	0,00	340772,66	0,00	655,33	26,4	1726,9	350,0	0,203
84	561396,87	0,00	561396,87	0,00	719,74	27,3	1967,9	452,6	0,230
91	391010,56	0,00	391010,56	0,00	751,94	27,3	2050,0	463,5	0,226
100	522381,66	0,00	522381,66	0,00	669,72	25,6	1715,4	246,2	0,143
108	371932,03	0,00	371932,03	0,00	715,25	24,6	1757,7	225,0	0,128
Mittelwert:				0,00	726,61	24,5	1774,9	330,3	0,186
Standardabweichung:				0,00	48,04	2,8	187,7	87,8	0,043
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.4: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W206 Alter: 32
 PAT : 3 Geschlecht: M
 ANF : 54 Gruppe: NO
 END : 118

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
54	420849,63	0,00	420849,63	0,00	539,55	28,8	1553,8	324,4	0,209
60	428771,50	0,00	428771,50	0,00	549,71	30,2	1661,5	292,3	0,176
65	411937,50	0,00	411937,50	0,00	528,13	30,3	1601,3	279,5	0,175
70	433854,69	0,00	433854,69	0,00	556,22	30,1	1676,9	339,7	0,203
77	409825,00	0,00	409825,00	0,00	525,42	31,6	1659,0	287,2	0,173
85	436297,28	0,00	436297,28	0,00	559,36	34,1	1909,0	306,4	0,161
92	291921,09	0,00	291921,09	0,00	561,39	29,8	1671,2	336,5	0,201
100	282612,91	0,00	282612,91	0,00	543,49	31,6	1719,2	348,1	0,202
105	285649,63	0,00	285649,63	0,00	549,33	31,2	1713,5	311,5	0,182
118	427253,12	0,00	427253,12	0,00	547,76	31,1	1703,8	300,0	0,176
Mittelwert:				0,00	546,03	30,9	1686,9	312,6	0,186
Standardabweichung:				0,00	12,20	1,4	93,2	23,7	0,017
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.5: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W109 Alter: 55
 PAT : 4 Geschlecht: W
 ANF : 1 Gruppe: NO
 END : 112

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
2	307566,81	0,00	307566,81	0,00	591,47	24,9	1471,2	198,1	0,135
12	525616,44	0,00	525616,44	0,00	673,87	21,9	1473,1	228,2	0,155
17	371271,87	0,00	371271,87	0,00	713,98	24,6	1757,7	215,4	0,123
39	340112,50	0,00	340112,50	0,00	654,06	21,1	1378,8	267,3	0,194
63	544562,87	0,00	544562,87	0,00	523,62	33,2	1739,4	301,9	0,174
70	430025,78	0,00	430025,78	0,00	551,32	26,6	1466,7	275,6	0,188
81	396753,91	0,00	396753,91	0,00	508,66	25,5	1296,2	262,8	0,203
86	469899,22	0,00	469899,22	0,00	602,43	24,9	1498,7	255,1	0,170
92	399328,53	0,00	399328,53	0,00	511,96	30,2	1546,2	300,0	0,194
102	426725,00	0,00	426725,00	0,00	547,08	30,7	1680,8	311,5	0,185

Mittelwert:

0,00 587,85 26,4 1530,9 261,6 0,172

Standardabweichung:

0,00 72,32 3,9 152,0 38,2 0,027

Fallzahl:

10 10 10 10 10 10

Tab. Nr.6: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 43 Alter: 22
 PAT : 5 Geschlecht: W
 ANF : 1 Gruppe: AT
 END: 71

Nr	FL TOT	FL STGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
5	174809,38	93412,11	81397,27	1,15	336,17	44,1	690,4	313,5	0,454
13	126089,84	71428,91	54660,94	1,31	242,48	55,2	580,8	253,8	0,437
21	596319,12	258451,17	337867,97	0,76	382,26	36,1	782,7	309,6	0,396
27	701218,00	255942,58	445275,44	0,57	385,28	32,9	803,8	340,1	0,423
37	701151,94	324664,84	376487,09	0,86	337,09	45,2	818,8	306,7	0,375
42	1059220,75	533340,25	525880,50	1,01	370,36	52,3	962,2	319,9	0,332
50	705707,06	264458,59	441248,47	0,60	301,58	43,8	825,2	288,0	0,349
56	858731,25	416360,56	442370,69	0,94	300,26	52,1	806,3	278,3	0,345
62	921512,12	411541,41	509970,72	0,81	322,21	45,3	807,3	299,0	0,370
69	771260,56	390086,34	381174,22	1,02	370,80	48,3	885,6	306,3	0,346
Mittelwert:				0,90	334,85	45,5	796,3	301,5	0,383
Standardabweichung:				0,23	45,15	7,0	102,7	23,8	0,043
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.7: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W43 Alter: 47
PAT : 6 Geschlecht: M
ANF : 3 Gruppe: AT
END : 106

NR	FL TOT	FL STGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
6	305652,34	139358,98	166293,36	0,84	235,12	76,8	982,3	299,2	0,305
15	310207,44	156126,95	154080,48	1,01	238,62	85,9	1017,7	294,6	0,289
21	135133,98	65157,42	69976,56	0,93	259,87	83,9	1128,8	236,5	0,210
34	191049,22	93874,22	97175,00	0,97	183,70	104,6	976,9	212,5	0,218
47	50501,95	25416,02	25085,94	1,01	194,24	66,2	638,5	157,7	0,247
56	99551,56	40599,61	58951,95	0,69	191,45	79,6	901,9	159,6	0,177
61	441116,41	186230,08	254886,33	0,73	282,77	74,3	1213,5	266,7	0,220
72	377675,41	150449,61	227225,80	0,66	207,51	72,4	904,4	250,5	0,277
86	432996,50	157975,39	275021,09	0,57	237,91	72,9	1101,1	278,0	0,252
99	300767,19	135992,19	164775,00	0,83	192,80	87,7	926,3	278,2	0,300

Mittelwert:

0,82 222,40 80,4 979,1 243,4 0,249

Standardabweichung:

0,16 33,43 10,8 157,8 51,8 0,043

Fallzahl:

10 10 10 10 10 10

Tab. Nr.8: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 66 Alter: 50
 PAT : 7 Geschlecht: M
 ANF : 1 Gruppe: AT
 END : 87

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
2	396159,78	143253,91	252905,88	0,57	380,92	44,2	1075,0	196,2	0,182
8	361105,47	152694,14	208411,33	0,73	347,22	53,3	1068,3	157,7	0,148
13	315752,75	122723,05	193029,70	0,64	404,81	52,2	1291,0	291,0	0,225
22	375232,81	152826,17	222406,64	0,69	360,80	53,5	1144,2	324,0	0,283
33	346450,00	148271,09	198178,91	0,75	333,13	51,1	973,1	273,1	0,281
48	461647,28	173225,00	288422,28	0,60	443,89	57,7	1599,0	356,7	0,223
60	918079,31	357804,69	560274,62	0,64	353,11	41,5	894,6	315,0	0,352
70	736272,25	268815,63	467456,62	0,58	353,98	38,2	858,7	295,7	0,344
78	877941,81	278651,97	599289,81	0,46	375,19	41,6	1065,0	278,6	0,262
86	1011557,44	366386,72	645170,69	0,57	389,06	54,7	1357,3	281,5	0,207

Mittelwert: 0,62 374,21 48,8 1132,6 277,0 0,251
 Standardabweichung: 0,09 32,51 6,8 226,7 59,0 0,066
 Fallzahl: 10 10 10 10 10

Tab. Nr.9: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 89 Alter: 61
PAT : 8 Geschlecht: W
ANF : 51 Gruppe: AT
END : 105

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
51	85358,20	27000,39	58357,81	0,46	328,30	52,6	1180,8	319,2	0,270
60	183325,39	66873,83	116451,56	0,57	352,55	60,0	1344,2	382,7	0,285
66	239768,75	93148,05	146620,70	0,64	307,40	60,6	1139,7	250,0	0,219
72	154121,50	57037,50	97175,00	0,59	296,56	51,2	957,7	178,8	0,187
79	320175,78	108925,78	211250,00	0,52	410,48	51,1	1384,6	210,3	0,152
85	266175,00	92751,95	173423,05	0,53	341,25	52,9	1397,4	316,7	0,227
91	297730,47	104370,70	193359,77	0,54	381,71	60,0	1488,5	332,1	0,223
95	265184,78	91563,67	173621,11	0,53	339,98	57,1	1270,5	264,1	0,208
99	236071,88	79284,77	156787,11	0,51	302,66	62,3	1251,3	301,3	0,241
103	248020,70	91827,73	156192,97	0,59	317,98	57,2	1146,2	334,6	0,292
Mittelwert:				0,55	337,89	57,5	1256,1	289,0	0,230
Standardabweichung:				0,05	36,19	4,4	155,9	62,4	0,044
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.10: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W27 Alter: 58
 PAT : 9 Geschlecht: M
 ANF : 1 Gruppe: AT
 END : 100

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
6	120346,48	36638,67	83707,81	0,44	231,44	53,4	859,6	246,2	0,286
17	162596,48	69184,38	93412,11	0,74	208,46	67,2	805,1	237,2	0,295
33	123383,20	35714,45	87668,75	0,41	237,28	54,0	909,6	190,4	0,209
58	236996,09	94732,42	142263,67	0,67	227,88	44,8	613,5	220,2	0,359
65	223066,80	93742,19	129324,61	0,72	214,49	51,0	633,7	230,8	0,364
76	238052,34	92355,86	145696,48	0,63	228,90	60,7	850,0	212,5	0,250
85	179892,58	67203,91	112688,67	0,60	230,63	59,0	852,6	226,9	0,266
90	156853,13	73871,48	82981,64	0,89	201,09	63,9	679,5	251,3	0,370
95	114669,14	48059,38	66609,77	0,72	220,52	53,0	678,8	200,0	0,295
100	161606,25	73079,30	88526,96	0,83	207,19	64,6	733,3	198,7	0,271

Mittelwert:

0,66 220,79 57,2 761,6 221,4 0,296

Standardabweichung:

0,15 12,31 7,1 106,6 20,8 0,053

Fallzahl:

10 10 10 10 10 10

Tab. Nr.11: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 154 Alter: 63
 PAT : 10 Geschlecht: M
 ANF : 1 Gruppe: AT
 END : 102

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
1	185041,80	89715,23	95326,56	0,94	142,34	75,2	551,5	202,3	0,367
6	200621,48	95260,55	105360,94	0,90	154,32	82,3	666,9	230,0	0,345
13	258913,28	88262,89	170650,39	0,52	165,97	47,8	523,1	148,1	0,283
20	248350,78	105030,86	143319,92	0,73	159,20	58,4	536,5	205,1	0,382
27	308160,94	139226,95	168933,98	0,82	197,54	55,1	596,2	166,7	0,280
34	328757,81	153486,33	175271,48	0,88	180,64	61,8	595,6	202,7	0,340
76	213956,64	97241,02	116715,62	0,83	164,58	63,1	566,2	154,6	0,273
83	221152,34	96646,88	124505,47	0,78	141,76	71,7	572,4	230,8	0,403
90	194878,13	91233,59	103644,53	0,88	149,91	66,4	529,2	187,7	0,355
99	263930,47	115561,72	138368,75	0,91	169,19	58,9	522,4	223,1	0,427
Mittelwert:									
				0,82	162,54	64,1	566,4	195,1	0,345
Standardabweichung:				0,12	17,29	10,2	44,9	30,2	0,053
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.12: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 137 Alter: 26
 PAT : 11 Geschlecht: W
 ANF : 41 Gruppe: AT
 END : 108

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
42	125297,66	23699,61	101598,05	0,23	120,48	71,0	693,3	215,4	0,313
47	145894,53	25944,44	119950,39	0,22	140,28	73,5	848,1	218,3	0,257
52	286903,91	81067,19	205836,72	0,39	183,91	52,3	689,7	255,1	0,370
57	135133,98	34394,14	100739,84	0,34	129,94	79,0	765,4	241,3	0,315
64	221482,42	62384,77	159097,66	0,39	170,37	62,4	763,1	213,1	0,279
73	120346,48	26406,25	93940,23	0,28	115,72	66,9	603,8	228,8	0,379
78	353381,66	129258,59	224123,06	0,58	271,83	42,3	726,9	233,8	0,322
87	433986,72	165369,14	168617,56	0,62	238,45	46,6	688,5	231,3	0,336
94	385135,16	155730,86	229404,30	0,68	246,88	45,8	673,1	234,0	0,348
103	458940,63	197518,75	161421,88	0,76	252,17	45,9	659,3	221,4	0,336
Mittelwert:									
				0,45	187,00	58,5	711,1	229,3	0,325
Standardabweichung:				0,19	60,47	13,6	68,0	12,9	0,037
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.13: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W118 Alter: 63
 PAT : 12 Geschlecht: M
 ANF : 3 Gruppe: PP
 END : 65

NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
3	537895,31	0,00	537895,31	0,00	517,21	38,1	1973,1	432,7	0,219
7	466202,34	0,00	466202,34	0,00	597,70	46,6	2783,3	685,9	0,246
15	570507,06	0,00	570507,06	0,00	548,56	38,9	2136,5	514,4	0,241
23	573213,69	0,00	573213,69	0,00	551,17	42,4	2336,5	424,0	0,181
29	559020,31	0,00	559020,31	0,00	537,52	38,5	2071,2	457,7	0,221
36	507264,06	0,00	507264,06	0,00	650,34	41,2	2682,1	560,3	0,209
43	528983,19	0,00	528983,19	0,00	508,64	42,8	2176,9	484,6	0,223
53	139425,00	0,00	139425,00	0,00	536,25	48,3	2588,5	584,6	0,226
59	273304,69	0,00	273304,69	0,00	525,59	44,3	2330,8	600,0	0,257
64	266241,03	0,00	266241,03	0,00	512,00	49,2	2517,3	578,8	0,230
Mittelwert:				0,00	548,50	43,0	2359,6	532,3	0,225
Standardabweichung:				0,00	44,09	4,0	274,4	84,1	0,021
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.14: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W75 Alter: 58
 PAT : 13 Geschlecht: M
 ANF : 3 Gruppe: pp
 END : 112

NR	FL TOT	FL STCGR	FL SZSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
5	326645,31	0,00	326645,31	0,00	314,08	46,1	1447,1	306,7	0,212
13	332982,81	0,00	332982,81	0,00	320,18	47,8	1529,8	349,0	0,228
25	193953,91	0,00	193953,91	0,00	248,66	70,3	1747,4	344,9	0,197
36	310339,47	0,00	310339,47	0,00	298,40	47,5	1416,3	344,2	0,243
50	116583,59	0,00	116583,59	0,00	224,20	70,0	1569,2	309,6	0,197
63	301229,31	0,00	301229,31	0,00	289,64	54,7	1585,6	322,1	0,203
73	370281,66	0,00	370281,66	0,00	284,83	51,3	1461,5	367,7	0,252
82	306972,66	0,00	306972,66	0,00	295,17	50,3	1485,6	469,2	0,316
87	300371,09	0,00	300371,09	0,00	288,82	47,9	1384,6	410,6	0,297
94	307236,72	0,00	307236,72	0,00	295,42	54,9	1622,1	376,9	0,232
Mittelwert:									
				0,00	285,94	54,1	1524,9	360,1	0,238
Standardabweichung:				0,00	28,90	9,0	109,4	49,7	0,041
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.15: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : 166 Alter: 69
PAT : 14 Geschlecht: M
ANF : 36 Gruppe: PP
END : 102

Nr	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
36	309415,25	0,00	309415,25	0,00	396,69	55,5	2201,3	394,9	0,179
44	342687,13	0,00	342687,13	0,00	439,34	48,0	2110,3	465,4	0,221
57	208147,27	0,00	208147,27	0,00	400,28	46,6	1865,4	423,1	0,227
69	502444,94	0,00	502444,94	0,00	386,50	44,0	1700,8	462,3	0,272
74	404873,84	0,00	404873,84	0,00	389,30	40,6	1579,8	413,5	0,262
79	399856,66	0,00	399856,66	0,00	384,48	41,1	1580,8	450,0	0,285
84	314300,41	0,00	314300,41	0,00	402,95	49,1	1979,5	348,7	0,176
90	372262,12	0,00	372262,12	0,00	477,26	36,9	1759,0	410,3	0,233
95	414842,19	0,00	414842,19	0,00	398,89	46,2	1843,3	416,3	0,226
101	327767,59	0,00	327767,59	0,00	420,21	42,5	1784,6	293,6	0,165
Mittelwert:				0,00	409,59	45,0	1840,5	407,8	0,224
Standardabweichung:				0,00	28,99	5,3	207,5	52,8	0,041
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr. 16: Listen der M.O.P.-Ergebnisse

IDEN : W12 Alter: 65
 PAT : 15 Geschlecht: W
 ANF : 124 Gruppe: PP
 END : 171

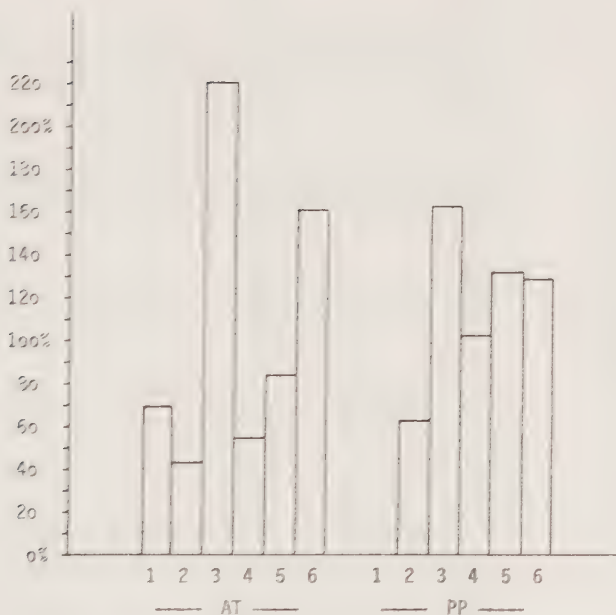
NR	FL TOT	FL STCGR	FL STSPB	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
124	386059,38	0,00	386059,38	0,00	296,97	33,6	999,2	286,9	0,287
128	437815,63	0,00	437815,63	0,00	336,78	34,3	1155,4	272,3	0,236
133	362491,81	0,00	362491,81	0,00	348,55	36,2	1263,5	261,5	0,207
138	321958,22	0,00	321958,22	0,00	309,58	39,5	1224,0	295,2	0,241
142	262302,34	0,00	262302,34	0,00	337,70	36,3	1226,9	280,8	0,229
147	356682,44	0,00	356682,44	0,00	342,96	34,7	1191,3	300,0	0,252
152	347440,25	0,00	347440,25	0,00	334,08	28,7	959,6	280,8	0,293
158	250265,23	0,00	250265,23	0,00	320,85	31,3	1005,1	289,7	0,288
166	333048,84	0,00	333048,84	0,00	320,24	28,6	916,3	293,3	0,320
171	343611,34	0,00	343611,34	0,00	330,40	32,4	1070,2	297,1	0,278
Mittelwert:									
				0,00	327,81	33,6	1101,2	285,8	0,263
Standardabweichung:				0,00	15,89	3,4	126,1	12,1	0,035
Fallzahl:				10	10	10	10	10	10

Tab. Nr.17: Vergleich der Mittelwerte ($\bar{x}_4$)/($\bar{x}_7$) von allen drei Gruppen

		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
PAT	GRUPPE	VGRAD	EPI-DI	REL ZD	ABS ZD	ABS B-ZD	REL B-ZD
1	NO	0,00	632,3	24,9	1575,9	296,2	0,193
2	NO	0,00	726,6	24,5	1774,9	330,3	0,186
3	NO	0,00	546,0	30,9	1686,9	312,6	0,186
4	NO	0,00	587,9	26,4	1530,9	261,6	0,172
Mittelw. ($\bar{x}_4$)		0,00	623,2	26,7	1642,2	300,2	0,184
Standardabw.		0,00	77,4	2,9	110,4	29,2	0,009
5	AT	0,90	334,9	45,5	796,3	301,5	0,383
6	AT	0,82	222,4	80,4	979,1	243,4	0,249
7	AT	0,62	374,2	48,8	1132,6	277,0	0,251
8	AT	0,55	337,9	57,5	1256,1	289,0	0,230
9	AT	0,66	220,8	57,2	761,6	221,4	0,296
10	AT	0,82	162,5	64,1	566,0	195,1	0,345
11	AT	0,45	187,0	58,5	711,1	229,3	0,325
Mittelw. ($\bar{x}_7$)		0,69	262,8	58,9	886,1	251,0	0,297
Standardabw.		0,16	61,7	8,7	88,1	16,0	0,021
12	PP	0,00	548,5	43,0	2359,6	532,3	0,225
13	PP	0,00	285,9	54,1	1524,9	360,1	0,238
14	PP	0,00	409,6	45,0	1840,5	407,8	0,224
15	PP	0,00	327,8	33,6	1101,2	285,8	0,263
Mittelw. ($\bar{x}_4$)		0,00	393,0	43,9	1706,6	396,5	0,238
Standardabw.		0,00	115,7	8,4	530,4	103,5	0,018

Abb. Nr. 3:

Vergleich der histologischen Profile zwischen den beiden Leukoplakiegruppen und der Kontrollgruppe; die Durchschnittswerte aller Parameter der Kontrollgruppe werden gleich 100% gesetzt und dienen als relative Bezugsgröße für den Wertevergleich der Leukoplakiegruppen. Für den nur bei der atrophischen Leukoplakiegruppe bestimmten Verhornungsgrad entspricht die Bezugsgröße von 100% einem Verhornungsgrad von 1.



- 1: VGRAD
- 2: EPI-DI
- 3: REL ZD
- 4: ABS ZD
- 5: ABS B-ZD
- 6: REL B-ZD

Tab. Nr. 18:

Liste der histoautoradiographischen Untersuchungsergebnisse
Vergleich der Mittelwerte $(\bar{x}_4)/(\bar{x}_7)$ von allen drei Gruppen

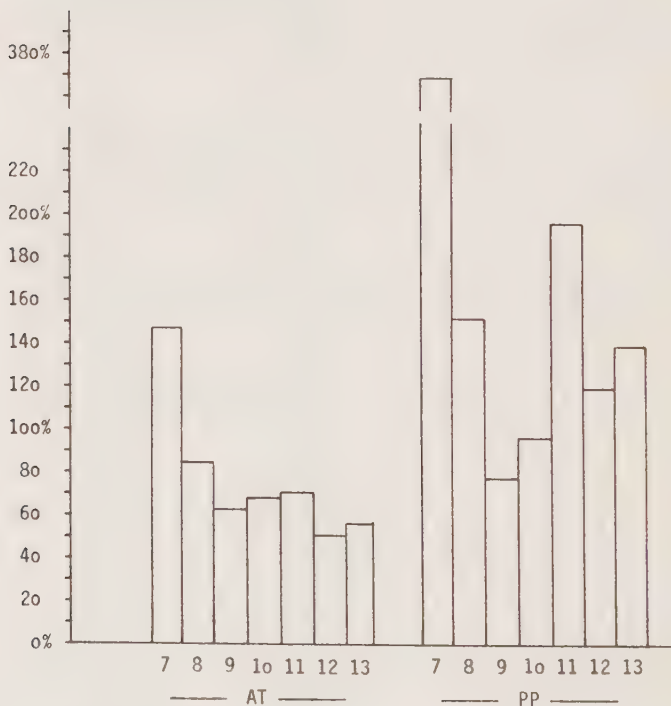
PAT	GRUPPE	MBZ/mSBZ	MBZ/100BZ	mSBZ/100BZ	mZ/100BZ	MBZ/1000 μ OL	mSBZ/1000 μ OL	mZ/1000 μ OL
1	N0	0,29	6,4	22,0	28,4	18,96	65,16	84,12
2	N0	0,38	6,1	16,0	22,1	20,10	52,93	73,06
3	N0	0,54	9,1	16,7	25,8	28,45	52,20	80,56
4	N0	0,32	9,5	29,7	39,2	24,85	77,70	102,55
Mittelw. $(\bar{x}_4)$		0,38	7,8	21,1	28,9	23,10	62,00	85,10
Standardabw.		0,11	2,3	6,3	7,4	4,39	12,04	12,52
5	AT	0,86	6,1	7,1	13,3	18,51	21,51	40,04
6	AT	0,23	4,8	20,7	25,5	11,68	50,38	62,07
7	AT	0,48	5,2	10,9	16,1	14,46	30,12	44,60
8	AT	0,40	5,2	13,1	18,3	15,11	37,79	52,92
9	AT	0,61	9,1	14,9	24,0	20,15	32,99	53,14
10	AT	0,57	8,2	14,4	22,6	16,00	28,70	44,07
11	AT	0,75	7,7	10,2	17,9	17,59	23,45	41,04
Mittelw. $(\bar{x}_7)$		0,56	6,6	13,1	19,7	16,21	32,14	48,27
Standardabw.		0,21	1,7	4,3	4,5	2,88	9,74	8,03

Tab. Nr.18: (Forts.)

PAT	GRUPPE	mBZ/mSBZ	mBZ/100BZ	mSBZ/100BZ	mZ/100BZ	mBZ/1000 μ mol	mSBZ/1000 μ mol	mZ/1000 μ mol
12	PP	0,32	10,7	33,1	43,8	56,96	176,19	233,15
13	PP	0,35	6,3	17,9	24,2	22,69	64,46	87,14
14	PP	1,02	10,2	10,0	20,2	41,64	40,58	82,21
15	PP	3,92	20,0	5,1	25,1	57,16	14,58	71,74
Mittelw. ($\bar{x}_4$)		1,40	11,8	16,5	28,3	44,61	73,95	118,56
Standardabw.		1,71	5,8	12,2	10,5	16,32	71,14	76,66

Abb. Nr.4:

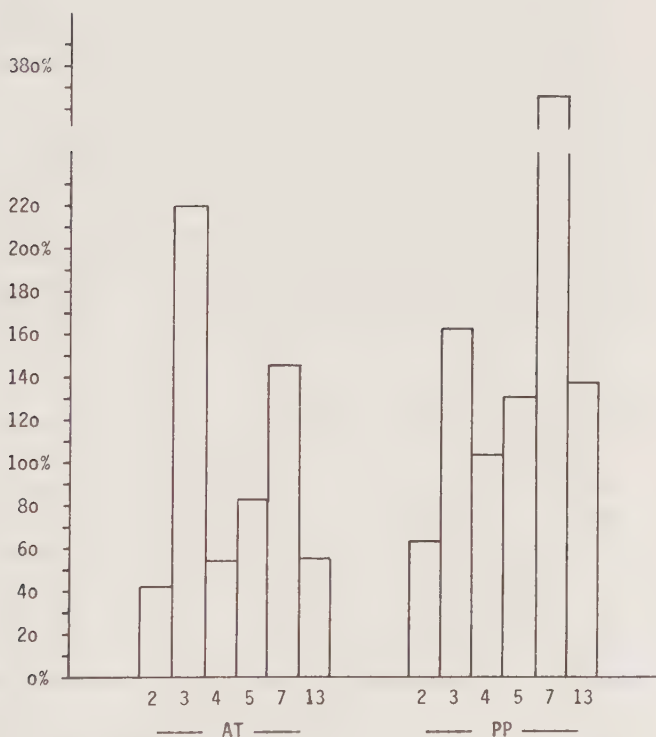
Vergleich der proliferationskinetischen Parameter zwischen gesunder und leukoplakisch veränderter Rengenschleimhaut, die Durchschnittswerte aller Parameter der Kontrollgruppe werden gleich 100% gesetzt und dienen als relative Bezugsgröße für den Wertevergleich der Leukoplakiegruppen.



- 7: mBZ/mSBZ
 8: mBZ/100BZ
 9: mSBZ/100BZ
 10: mZ/100BZ
 11: mBZ/1000, mOL
 12: mSBZ/1000, mOL
 13: mZ/1000, mOL

Abb. Nr.5:

Vergleich der histologischen und der proliferationskinetischen Profile zwischen den beiden Leukoplakiegruppen und der Kontrollgruppe, die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe werden gleich 100% gesetzt und dienen als relative Bezugsgröße für den Wertevergleich der Leukoplakiegruppen.



- 2: EPI-DI
 3: REL ZD
 4: ABS ZD
 5: ABS B-ZD
 7: mBZ/mSBZ
 13: mZ/1000, m OL

6.1 Der Vergleich der einzelnen Leukoplakiegruppen mit einer Kontrollgruppe zeigt zum Teil erhebliche Unterschiede bezüglich der untersuchten Parameter; wegen der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Präparate war eine statistische Auswertung jedoch nicht möglich, die Zuverlässigkeit der Aussagen ist aus diesem Grund eingeschränkt.

Bei der atrophischen Leukoplakiegruppe sind die Werte für die Epitheldicke, die absolute Zellaichte und die absolute Basalzeldichte erniedrigt, für die relative Flächenzellichte und die relative Basalzeldichte erhöht. (s. Abb. Nr.3)

Parakeratotisch verhornte Präkanzerosen zeigen eine erhöhte Flächenzellichte und absolute Basalzeldichte bei nahezu unveränderter absoluter Zeldichte, die relative Basalzeldichte ist leicht erhöht und die Epitheldicke vermindert. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv liegt die Streuung der Ergebnisse bei einem um das Dreifache erhöhten Wert.

6.2 Beim Vergleich der Anzahl aller markierten Zellen pro $1000/\mu\text{m}$ Oberflächenlänge und dem Quotienten aller markierten Basalzellen/Suprabasalzellen in gesunder und leukoplakischer Wangenschleimhaut wurden die in Abb.4 dargestellten Werte gefunden. Bei atrophischen Leukoplakien ist der $mZ/1000/\mu\text{m OL}$ in Relation zum Kontrollkollektiv auf einen Wert von weniger als 50% verringert, der Quotient $mBZ/mSBZ$ ist deutlich erhöht.

Bei den präkanzerösen Leukoplakien weisen die Einzelergebnisse eine Streuung bis zu einem Faktor von 10 auf, ein Vergleich der Mittelwerte mit den Werten der Kontroll- bzw. Atrophiegruppe ist nicht aussagekräftig. Auffällig ist jedoch eine Erhöhung des $mLZ/1000/\mu\text{m OL}$ um ca. 100%.

6.3 Im Vergleich von histologischem und proliferationskinetischem Profil zeigt sich bei der atrophischen Leukoplakieform (s. Abb. Nr. 5) - in Relation zur Kontrollgruppe - eine korrespondierende Abnahme zwischen Epitheldicke, absoluter Zelldichte und absoluter Basalzelldichte auf der einen und der S-Phasen-Kernmarkierungsrate auf der anderen Seite bei einer Verkleinerung des Interzellulärraums bzw. der Zellgröße.

Parakeratotisch verhornte präkanzeröse Leukoplakien sind aufgrund der hohen Streuungsrate nur bedingt mit der Kontrollgruppe vergleichbar; auffällig sind jedoch bei 3 von 4 untersuchten Präparaten nur gering vom Normbereich der Kontrollgruppe abweichende Ergebnisse.

Im Vergleich der histologisch/proliferationskinetischen Profile zwischen präkanzerösen und atrophischen Leukoplakien zeigen sich bei der ersten Gruppe deutlich erhöhte Werte für Epitheldicke, absolute Zelldichte und absolute Basalzelldichte sowie erhöhte Kernmarkierungsindices.

7. DISKUSSION

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden an einer homogenen, aus einer einheitlichen Region der menschlichen Mundhöhle stammenden Biopsiegruppe unter Bezugnahme der Meßwerte auf eine Oberflächeneinheitslänge als Referenzstruktur vorgenommen. Zur Erstellung eines möglichst genauen Proliferationsprofils wurden die histologischen Parameter an einer größeren zusammenhängenden Fläche in 10 Serienschnitten zur Ausschaltung von Zelldichtenschwankungen gemessen und mit den am gleichen Präparat autoradiographisch bestimmten Markierungsindices korreliert.

Wegen der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Präparate war eine Einbeziehung der Alters- und Geschlechtsangaben nicht möglich; die Ergebnisse von KARRING (26), EL LABBAN (15) und MALDHOF (37) lassen eine geringe Relevanz dieser Angaben bezüglich der untersuchten Parameter vermuten.

Für die atrophische Leukoplakiegruppe war es durch die Erstellung von histologischen bzw. histoautoradiographischen Profilen möglich, Histologie und Proliferationskinetik morphodynamisch in Beziehung zu setzen und als sich gegenseitig beeinflussende Variablen im Wachstumsprozeß zu interpretieren.

Bei allen untersuchten atrophischen Leukoplakien entsprach die absolute Abnahme aller Zellen pro Oberflächeneinheitslänge einer Abnahme der globalen Markierungsindices ($mZ/1000 \mu m OL$), wobei die relative Verlagerung der mitotischen Aktivität von der suprabasalen in die basale Zellschicht als Ausdruck einer keratotischen Differenzierungsstörung mit Abdrängen der noch proliferierenden Zellen in die basale Schicht zu werten ist (37). Die langsamer alternden, verstärkt

Mitosehemmstoff produzierenden orthokeratotischen Zellen (VGRAD 0,69) verringern im Rahmen eines negativen Feedbackmechanismus die proliferative Aktivität der Zellen im 'progenitor compartment' trotz einer mehrfach beschriebenen Akanthose des Basalzellkompartiments. Die Zunahme des Quotienten aus Basalzellen/postmitotische Zellen (REL B-ZD 0,297) zeigt ein relatives Überwiegen der Basalzellen durch deren etwas geringer ausgeprägte absolute Abnahme im Vergleich zu den postmitotischen Zellen an; eine zumindest teilweise durch eine entzündliche Rundzelleninfiltration der Tunica propria verursachte absolute Zunahme des Markierungsindex in der Basalzellschicht konnte bei den vorliegenden Präparaten nicht festgestellt werden. Die Epithel-Tunica propria-Grenze war bis auf drei Fälle (Nr.9,10,11) - mit Anzeichen einer hydropischen Degeneration - intakt. Einzelzelldyskeratosen und atypische Hyaline-Bodies waren bei mittelstark ausgeprägter entzündlicher Zellinfiltration als Lichen planus-Kennzeichen nicht nachzuweisen. Die Abnahme der dermoepidermalen Grenzfläche und die Verkleinerung der Interzellulärräume bzw. der Zellgröße (REL ZD 58,9) gelten als weiterer Hinweis einer gestörten Proliferationskinetik im orthokeratotisch verhornten atrophischen Schleimhautbezirk.

Die Item-Analyse und die quantitativen histometrischen Ergebnisse lassen keine übereinstimmende Interpretation zu; einer deutlichen Zunahme der relativen Zelldichte steht bei 5 von 7 Präparaten eine nicht veränderte Kern-Plasma-Relation bei unveränderter Nukleolengröße gegenüber.

Die parakeratotisch verhornten Präkanzerosen stellten sich als nicht einheitliche Gruppe dar, die geringe Anzahl von untersuchten Präparaten und die große Streubreite der Ergebnisse lassen nur vorsichtige Schlußfol-

gerungen zu.

Die Basalzeldichte und globale Markierungsrate sind bei nicht veränderter Anzahl aller Zellen pro Oberflächeneinheitslänge leicht erhöht, bei einem Präparat (Nr.12) ist eine Tendenz durch sich entsprechende Erhöhungen der globalen Markierungsrate und der absoluten Zelldichte sichtbar. In der Item-Analyse zeigt dieses Präparat eine unregelmäßige dermoepidermale Grenzfläche, ausgeprägte Zellatypien und ein mittelgradig entzündliches Zellinfiltrat. Die restlichen Präparate (13-15) unterscheiden sich bis auf eine etwa auf das Doppelte der Norm erhöhten Anzahl der markierten Basalzellen nicht von der Kontrollgruppe; in der Item-Analyse finden sich jedoch ausgeprägte Zellatypien. Die bei den Präparaten Nr.14/15 besonders stark ausgeprägte Verlagerung der proliferativen Aktivität auf das Stratum basale ist in diesem Zusammenhang als Präkanzerosemerkmal nicht interpretierbar.

Die erhöhte mBZ/1000/um OL findet möglicherweise eine Entsprechung in den Beobachtungen von MEYER (41), RENSTRUP (50) und LEE (32), die eine um das 4-fache erhöhte Mito-
serate bei parakeratotischen Leukoplakien fanden.

Bei den primär benignen Leukoplakien ist das Verhältnis Zellnachschub/Zellverlust balanciert, eine durch einen exogenen oder endogenen Reiz verursachte zeitlich begrenzte Steigerung der proliferativen Aktivität führt zu einer Verhornungsstörung mit einer verstärkten Ausschüttung von Mitosehemmstoffen, die im Rahmen eines negativen Feed-back-Mechanismus die Lebensdauer der postmitotischen Zellen verlängern, die mitotische Aktivität durch Verkleinerung des proliferativen Zellpools und/oder Verlängern des Zellzyklus letztlich verringern und zu einer Verminderung der Umsatzrate führen. Abrupte oberflächliche Hornschichtabrisse

als zusätzliche regenerative Reize können die mitotische Aktivität zeitweise steigern, die Einstellung des 'leukoplakischen' Regelmechanismus jedoch nicht grundlegend verändern.

Bei chronisch persistierender, exzessiver Reizwirkung oder durch den Einfluß von Karzinogenen kann die proliferative Aktivität durch den intraepithelialen Regelmechanismus nur noch bedingt gesteuert werden, entweder stellt sie sich auf ein höheres Gleichgewichtsniveau ein oder steigt kontinuierlich - über das Stadium des gerade noch balancierten Regelgleichgewichts der Präkanzerose entwickelt sich ein Mundhöhlenkarzinom.

Der Übergang von der Präkanzerose zum invasivem Karzinom wird nach BULLOUGH (9) möglicherweise durch exzessiven Chalonverlust der Zellen bei erhöhter Zellwandpermeabilität verursacht, nach KARRING (26) liegt eine gewisse Disposition für eine Infiltration des Epithels durch eine Alteration des submucösen Bindegewebes vor.

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, durch Korrelation von histologischen und proliferationskinetischen Meßwerten zum Verständnis der Ätiopathogenese oraler Leukoplakien beizutragen und diagnostisch verwertbare Profile zu erstellen. Nach Ansicht des Autors scheint dies mit Einschränkung für die atrophische Leukoplakiegruppe gelungen zu sein, zur Beschreibung präkanzeröser Leukoplakien müßte ein erheblich größeres Untersuchungskollektiv zur Verfügung stehen, um die in der GröÙte des Streubereichs der Meßwerte angedeuteten Implikationen zu verifizieren.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADKINS K.F.

Diagnosis of white lesions of the oral mucosa
Australien dental Journal, (1966) 11; 227-232

2. ALVARES C., SKOUGAARD M.R., PINDBORG J.J.,
ROED-PETERSEN B.

In vitro incorporation of tritiated thymidine
in oral homogeneous leukoplakias
Scand.J.dent.Res., (1972) 80; 510-514

3. BASERGA R.

The Relationship of the Cell Cycle to Tumor
Growth and Control of Cell Division: A Review
Cancer Res., (1965) 25; 581-595

4. BANOCZY J.

Exfoliative Cytologic Changes in Oral Leukoplakia
J.Dent.Res., (1969) 48; 17-21

5. BANOCZY J., CSIBA A.

Comparative Study of the Clinical Picture and
Histopathologic Structure of Oral Leukoplakia
Cancer (NY), (1972) 29; 1230-1234

6. BANOCZY J., SUGAR L.

Longitudinal Studies in Oral Leukoplakias
J.oral Path., (1972) 1; 265-272

7. BANOCZY J., CSIBA A.

Occurrence of epithelial dysplasia in oral
leukoplakia
Oral Surgery, (1976) 42; 766-774

8. BANOCZY J., RIGO O.
Comparative Cytologic and Histologic Studies in
Oral leukoplakia
Acta cytologica, (1976) 40/4; 308-312
9. BULLOUGH W.S.
The control of epidermal thickness
Br. J. Derm., (1972) 87; 187-199, 347-354
10. BURKHARDT A., SEIFERT G.
Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakie
Dtsch.med.Wschr., (1977) 102; 223-229
11. CAHN L.R., EISENBUD L., BLAKE M.
Histochemical analyses of white lesions of the mouth
Oral Surg. Med. Path., (1961) 14; 596-602
12. CAWSON R.A.
Premalignant lesions in the mouth
Br. Med. Bull., (1975) 31; 164-169
13. COOKE B.
Leukoplakia buccalis and oral epithelial naevi
Brit. J. Dermatol., (1956) 68; 151
14. DUROCHER R.T., THALMAN R., FIORE+DONNO G.
Leukoedema of the oral mucosa
J. Amer. dent. Ass., (1972) 85/5; 1105-1109
15. EL-LABBAN N., LUCAS R.B., KRAMER I.R.H.
The mitotic values for the epithelium in oral
keratoses and lichen planus
Brit. J. Cancer, (1971) 25/3; 411-416

16. ESSER E., TETSCH P.
Klinik und Therapie der intraoralen Leukoplakie
Dtsch.Zahn-Mund- u.Kieferheilkd., (1973) 60;378-91
17. FABRIKANT J.I., CHERRY J.
The kinetics of cellular proliferation in normal
and malignant tissues. V.Analysis of labeling in-
dices and potential tissues doubling times in hu-
man cell populations
J. Surg. Oncol., (1969) 1/1; 23-47
18. FASSKE E., HAHN W., MORGENROTH K., THEMANN H.
Die Leukoplakie der menschlichen Mundschleimhaut
Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämp-
fung der Krebskrankheiten, (1968) 7; 1-35
19. FASSKE E., HAHN W., MORGENROTH K., THEMANN H.
Pathologische Veränderungen der Mundschleimhaut
Dtsch. zahnärztl. Zschr., (1959) 14; 727-729
20. GRAF B.
Histometrische Untersuchungen zur Bestimmung der
 Zelldichten in oralen Leukoplakien
Inauguraldissertation Erlangen-Nürnberg 1977
21. GREITHER A.
Leukoplakien der Lippen und der Mundschleimhaut
Dtsch. zahnärztl. Zeitung, (1970) 25; 961-964
22. HASHIMOTO K., DIBELLA R.J., TARNOWSKI W.M., SHKLAR G.
Electron microscopic studies of oral benign leukoplakia
Oral. Surg. Med. Path., (1968) 25/6; 901-913

23. HOBARK A.
Leukoplakia Oris
Acta odont. Scand., (1946) 7; 61-91
24. HORNSTEIN O.F.
Orale Leukoplakien I
Dtsch. zahnärztl. Z., (1977) 32; 497-505
25. IVERSEN O.H.
Kinetics of cell renewal, cell migration and cell loss in the hairless mouse dorsal epidermis
Cell. Tiss. Kinet., (1968); 351-367
26. KARRING T.
Mitotic activity in the oral epithelium
J. Periodont. Res., (1973) 8/13 Sup.: 7-47
27. KLEIN-SZANTO A.J.P., BANOCZY J., SCHROEDER H.E.
Metaplastic conversion of the differentiation pattern in oral epithelia affected by leukoplakia simplex
Path. Europ., (1976) 11; 189-210
28. KOLLAR J.A., FINLEY C.W., NABERS J.M., RITCHEY B., ORBAN B.J.
Leukoplakia
J. Amer. dent. Ass., (1954) 49; 538-548
29. KRAMER I.R.H., EL-LABBAN N.G., SONKODI S.
Further studies on lesions of the oral mucosa using computer-aided analyses of histological feature
Br. J. Cancer, (1974) 29; 223-231

30. KRAMER I.R.H.
Computer-aided analyses in diagnostic histopathology
Postgrad. Med. J., (1975) 51; 690-694
31. KRAMER I.R.H.
Precancerous lesions of the mouth
J. Laryng. Otol., (1976) 90; 95-100
32. LEE K.W., CHIN C.T.
The effects of betel-nut chewing on the buccal
mucosa! a histological study
British Journal of Cancer, (1970) 24; 433-441
33. LEHNER T.
Quantitative assessment of lymphocytes and plasma
cells in leukoplakia, candidiasis and lichen planus
J. dent. Res., (1971) 50/6; 1661-1665
34. LÖE H., KARRING T., HARA K.
The site of mitotic activity in rat and human
oral epithelium
Scand. J. dent. Res., (1972) 80; 111-119
35. MacDONALD D.G.
Cell renewal in oral epithelium
In: Current concepts of the histology of oral
mucosa pp.61-79 (Ed.:Squier,C.A., Meyer,J.)
Springfield, Ill.: Charles C.Thomas 1971
36. MAIDHOF R., HORNSTEIN O.P., SCHELL H., ROSENBERGER H.,
PRANTL F.
Vergleichende histologische und histoautoradiogra-
phische Untersuchungen an benignen oralen Leuko-
plakien
Arch. Derm. Res., (1977) 259; 71-82

37. WALDHOF R., PRANTL F., HORNSTEIN O.P., SCHELL H.
Zur Proliferationskinetik der normalen und leuko-
plakischen Wangenmucosa
Arch. Derm. Res., (1977) 260: 193-200
38. MARWAH A.S., WEINMANN J.P., MEYER J.
Effect of chronic inflammation on the epithelial
turnover of the human gingiva
A.M.A. Arch. Path., (1960) 69; 147-153
39. MATRAS H.
Zur Leukoplakie der Mundschleimhaut
Zahnärztl. Welt, (1969) 78/10; 451-456
40. MEHTA F.S., SAHAR B.E., DAFTARY D.K., GUPTA P.C.,
PINDBORG J.J.
A correlative histocytological study of carcinoma
and epithelial atypia of the palate among indian
reverse smokers
Br. J. Cancer, (1972) 26; 230-233
41. MEYER J., DAFTARY D.K., PINDBORG J.J.
Studies in oral leukoplakias
XI. Histopathology of leukoplakias in indians
chewing 'pan' with tobacco
Acta odont. scand., (1967) 25; 397-435
42. MORGENROTH K., MORGENROTH K., Jr.
Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur
Morphologie der Leukoplakie der Mundhöhle
Dtsch. zahnärztl. Z., (1970) 25; 1054-1060
43. OEHLERT W.
Die Steuerung der Regeneration im mehrschichtigen
Plattenepithel
Verh. Dtsch. Ges. Path., (1966) 51; 90-119

44. GEHLERT W.
Regeneration, Hyperplasie und Kanzerisierung im
mehrschichtigen Plattenepithel
Dtsch. zahnärztl. Z., (1970) 25; 949-960
45. PINDBORG J.J., SRIVASTAVA, GUPTA D.
Studies in oral leukoplakias
VIII. Epithelial changes in tobacco-induced
leukoplakias in India
Acta odont. scand., (1964) 22; 499-512
46. PINDBORG J.J.
Oral cancer from an international point of view
J. Canad. Dent. Ass., (1965) 31; 219-226
47. PINDBORG J.J., RENSTRUP G., JØLST O., ROED-PETERSEN B.
Studies in oral leukoplakia: A preliminary report
on the period prevalence of malignant transfor-
mation in leukoplakia based on a follow-up study
of 248 patients
J. Amer. dent. Ass., (1968) 76; 767-771
48. PINDBORG J.J., RENSTRUP G., POULSEN H.E.,
SILVERMAN S., Jr.
Studies in oral leukoplakias
V. Clinical and histologic signs of malignancy
Acta odont. scand., (1973) 21; 407-421
49. RENSTRUP G.
Leukoplakia of the oral cavity
Acta odont. scand., (1958) 16; 99-111

50. RENSTRUP G.

Studies in oral leukoplakias
IV. Mitotic activity in oral leukoplakias
Acta odont. scand., (1963) 21; 333-340

51. ROED-PETERSEN B., RENSTRUP G.

A topographical classification of the oral mucosa
suitable for electronic data processing; its appli-
cation to 560 leukoplakias
Acta odont. scand., (1969) 27; 631-695

52. ROED-PETERSEN, BANOCZY J., PINDBORG J.J.

Smoking habits and histological characteristics
of oral leukoplakias in Denmark and Hungary
Br. J. Cancer, (1973) 28; 575-579

53. RUSS H.C.

Oral leukoplakia: review of the literature
J. Oral Surg. Chicago, (1957) 15/1; 40-49

54. SAHIAR B.E., DAFTARY D.K., MEHTA F.S.

Cytological and histological keratinization studies
in leukoplakias of the mouth
J. Oral Path., (1975) 4; 19-26

55. SCHUERMAN H., GREITHER A., HORNSTEIN O.

Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1966

56. SHAFER W.G., WALDRON C.A.

A clinical and histopathologic study of oral leukoplakia
Surgery, Gynecology & Obstetrics, (1961) 112; 411-20

57. SHKLAR G., MEYER I., CATALDO E., TAYLOR R.
Correlated study of oral cytology and histopathology
Oral Surg. Med. Path., (1968) 25; 61-71

58. SILVERMAN S., ROZEN R.D.
Observations on the clinical characteristics and
natural history of oral leukoplakia
J. Amer. Dent. Ass., (1968) 76; 772-777

59. SONI N.N., SILBERKWEIT M., HAYES R.L.
Pattern of mitotic activity and cell densities
in human gingival epithelium
J. Periodont., (1965) 35; 15-21

60. SPIESSL B., METZ H.-J.
Differentialdiagnose und Behandlung der Leukoplakie
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilkd., (1967) 48; 11-21

61. SQUIER C.A., JOHNSON N.W., HOPPS R.M.
Human oral mucosa
Blackwell scientific publications, Oxford 1975

62. SUGAR L., BANOCZY J.
Untersuchungen bei Präkanzerose der Mundschleimhaut
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilkd., (1959) 30; 132-140

63. SUGAR L., BANOCZY J.
Follow-up studies in oral leukoplakia
Bull. Wld Hlth Org., (1969) 41; 289-293

64. TEMPEL V.
Beitrag zur Frage der malignen Entartung von Leuko-
plakien der Mundhöhle
Dtsch. Stomat., (1972) 22; 814-820

65. TOSTI A., SCERRATO R., FAZZINI M.L.
Saggio di esplorazione biometrica dell'epidermide
umano
Annali ital. Derm. Sif., (1959) 14; 185-247
66. TOSTI A., NAZZARO P., PORRO M.
Histodynamics of the neoplastic and pseudoneoplastic
growth of epidermis
Ital. Gen. Rev. Derm. Sif., (1969) 9/1: 57-66
67. WALKER D.M., DOLBY A.E.
Labelling index in the mucosal lesions of lichen planus
Brit. J. Derm., (1974) 91; 549-556
68. WINKER-BLANCK E.
Die Leukoplakia oris als Präkanzerose
Dt. Stomatologie, (1961) 11; 368-373
69. WILSCH L., HORNSTEIN O.P., BRÜNING H., SCHWIPPER V.,
LÖSEL F., SCHÖNBERGER A., GUNSELMANN W., PRESTELE H.
Orale Leukoplakien II
Dtsch. Zahnärztl. Z., (1978) 33; 132-142

Lebenslauf

Am 31.12.1952 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Christian und Elisabeth Lamprecht, geb.Kettner, in Nürnberg geboren. Im Jahr 1959 trat ich in die Volksschule meiner Heimatstadt ein, seit 1964 besuchte ich das Staatliche Gymnasium in Scheinfeld und legte dort 1973 das Abitur ab.

Mit dem Sommersemester 1974 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg das Medizinstudium, im April 1980 legte ich den 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Eduard Lamprecht

